

THÈSE

présentée

DEVANT L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Maurice TROLLIET

Ingénieur E. S. C. I. L.

Licencié ès Sciences Physiques

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION DES COMPOSES ORGANOMAGNESIENS MIXTES SUR LES PYRONES - 2

Soutenue le 28 Septembre 1971 devant la Commission d'Examen

M. J. DREUX

Président

M. P. LAFONT

M. R. LONGERAY

} Examineurs.

EDITIONS DE L'A. G. E. L.

72, Rue Etienne Richerand - LYON (3^e)

1971

THÈSE

présentée

DEVANT L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Maurice TROLLIET

Ingénieur E. S. C. I. L.

Licencié ès Sciences Physiques

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION DES COMPOSES ORGANOMAGNESIENS MIXTES SUR LES PYRONES - 2

Soutenue le 28 Septembre 1971 devant la Commission d'Examen

M. J. DREUX

Président

M. P. LAFONT

M. R. LONGERAY

}

Examineurs.



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Président : M. le Professeur J. BOIDIN .

1er Vice-Président : M. R. TOURAINÉ, Maître de Conférences agrégé.

2ème Vice-Président : M. P. PONCET, Maître-Assistant.

3ème Vice-Président : M. D. SETTELEN, Etudiant.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

UNITES

DIRECTEURS

U. E. R. médicale Grange-Blanche
U. E. R. médicale Alexis-Carrel
U. E. R. médicale LYON-Nord
U. E. R. médicale LYON-Sud-Ouest
U. E. R. des Sciences pharmaceutiques

U. E. R. des Techniques de Réadaptation
U. E. R. de Biologie humaine

Institut Régional d'Education Physique et Sportive

U. E. R. de Mathématiques
U. E. R. de Physique
U. E. R. de Chimie et Biochimie
U. E. R. des Sciences de la Nature
U. E. R. de Biodynamique et Psychopédagogie
U. E. R. de Physique nucléaire
Institut Universitaire de Technologie I
Institut Universitaire de Technologie II
Observatoire

M. le Professeur D. GERMAIN
M. le Professeur C. GIROD
M. le Professeur A. BERTOYE
M. le Professeur TOLOT
M. M. CARRAZ, Maître de Conférences agrégé
M. le Professeur P. MOUNIER-KÜHN
M. J. C. CZYBA, Maître de Conférences agrégé

M. J. SAPIN, Professeur E. P. S.
M. le Doyen J. BRACONNIER
M. le Professeur M. DUFAY
M. le Professeur D. GAUTHERON
M. le Professeur L. DAVID
M. le Professeur J. CHANEL
M. le Professeur A. SARAZIN
M. le Professeur L. FEUVRAIS
M. J. GALLET
M. le Professeur J. H. BIGAY

Secrétaire Général : M. P. IZAUTE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552625_0003

A MA MERE

A MON PERE

témoignage de profonde affection
et de reconnaissance.

A tous ceux qui me sont chers.

Le présent travail a été effectué de 1967 à 1971 au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Université Claude Bernard de Lyon I, sous la direction de Monsieur le Professeur J. DREUX.

Qu'il soit assuré de ma respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le Jury de cette thèse.

Je tiens à remercier Monsieur R. LONGERAY, Maître de Conférences, tant pour avoir accepté de faire partie du Jury que pour son amicale collaboration.

Ce travail a pu être entrepris et mené à son terme grâce à l'aide matérielle de la Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc. J'exprime mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur R. PAUL, Directeur Scientifique de la Société, et à Monsieur P. LAFONT, Directeur Scientifique du Centre de Recherches des Carrières de Saint-Fons, pour la bienveillance dont ils ont fait preuve à mon égard ; je remercie également Monsieur LAFONT d'avoir bien voulu accepter de faire partie du Jury de cette thèse.

Je tiens à remercier Messieurs R. SEMET et M. ROCHE ainsi que tout le personnel du Service de Microanalyse de Lyon pour leur aimable collaboration.

Je remercie également Mademoiselle M.F. CADOT et Monsieur GARVEY pour la réalisation des spectres de RMN et de masse.

Je veux également remercier Mademoiselle M. MONTSERRET pour sa collaboration technique et je suis très reconnaissant à Madame J. PROT de l'aide qu'elle m'a apportée à la mise en forme de cet exposé.

Que tous mes camarade de laboratoire trouvent ici l'expression de ma sincère amitié et de mon souvenir constant.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
Données techniques	
Abréviations utilisées	
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIER CHAPITRE</u> - Synthèse des Pyrones-2	9
Partie Expérimentale	22
<u>DEUXIEME CHAPITRE</u> - Action de l'iodure de méthylmagnésium sur les triméthyl-3, 5, 6, diméthyl-5, 6 phényl-3 et diméthyl-5, 6 pyrones-2 <u>1a</u> , <u>1b</u> , et <u>1c</u> . Obtention de 2H-pyrannes non substitués en 4	33
Partie Expérimentale	54
<u>TROISIEME CHAPITRE</u> - Action de l'iodure de méthylmagnésium sur les diméthyl-3, 6, isopropyl-5 méthyl-6 et méthyl-6 phényl-3 pyrones-2 <u>1d</u> , <u>1e</u> et <u>1f</u> . Détermination du site d'attaque de l'ion mésomère	67
Partie Expérimentale	85
<u>QUATRIEME CHAPITRE</u> - Etude théorique de la réactivité des ions mésomères vis à vis de l'iodure de méthylmagné- sium	97
<u>CONCLUSION</u>	111
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	113

DONNEES TECHNIQUES

Les températures d'ébullition sont données non corrigées. Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en tube capillaire (appareil Büchi). Les indices de réfraction sont mesurés sur un réfractomètre O. P. L.

Les spectres infrarouges ont été réalisés, sauf mention contraire, en film pour les substances liquides, et en dispersion dans le bromure de potassium pour les substances solides (appareils Perkin-Elmer 137, 337 et 257).

Les spectres ultraviolets ont été réalisés avec un appareil Beckman type DB (solvant : éthanol) ou un appareil Beckman type DK 2 A (solvant: hexane).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués avec un appareil Varian type A-60. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ et correspondent au centre du groupe de raies considérées, le tétraméthylsilane étant pris comme référence. Le solvant est indiqué dans le texte.

Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Varian Mat CH5 (70 eV).

Pour les chromatographies en phase gazeuse, la composition des colonnes est donnée en poids de phase stationnaire pour 100 g de support. Les chromatographies analytiques ont été réalisées avec les appareils suivants : Perkin-Elmer F11 (ionisation de flamme) et Aérograph A-600 (ionisation de flamme). Les chromatographies préparatives ont été effectuées avec un appareil Carlo Erba Fractovap (catharomètre) et un appareil Aérograph Autoprep 705 (ionisation de flamme). Les pourcentages indiqués sont relatifs aux aires des pics.

Les chromatographies d'adsorption sur couche mince ont été effectuées sur silice et révélées par le mélange sulfochromique; la composition des éluants est donnée en volumes.

Les analyses centésimales ont été faites par le Service Central de Microanalyse du CNRS, division de LYON .

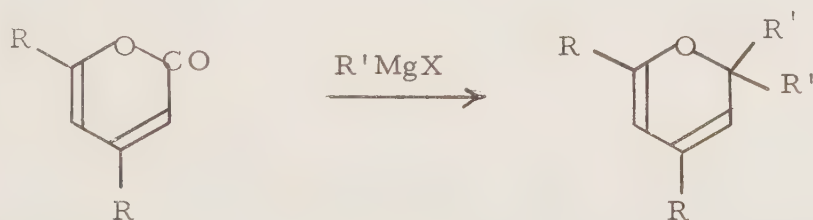
ABBREVIATIONS UTILISEES

Eb	:	température d'ébullition .
F	:	point de fusion .
CPV	:	chromatographie en phase vapeur .
T _R	:	temps de rétention.
CCM	:	chromatographie sur couche mince.
R _F	:	référence frontale.
UV	:	ultraviolet.
IR	:	infrarouge.
RMN	:	résonance magnétique nucléaire.

INTRODUCTION

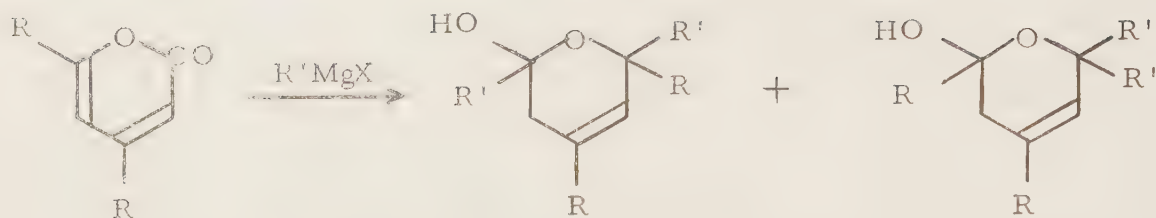
Si l'action des composés organomagnésiens mixtes sur les coumarines ou benzopyrones a été étudiée en détail, il n'en est pas de même des pyrones-2.

Les premiers travaux dans ce domaine sont dus à GOMPPER et CHRISTMANN (1), qui obtiennent des composés 2H-pyranniques par action des composés organomagnésiens mixtes sur des pyrones-2.

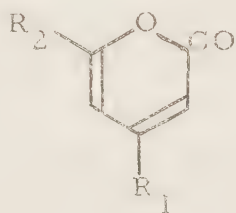


C'était là une méthode élégante d'accès à la série 2H-pyrannique, mais ces auteurs ne disposant pas encore des moyens modernes d'investigation (CPV, RMN) n'ont pu, sauf dans un cas, proposer de structures définitives, les produits isolés étant en réalité des mélanges.

Leurs travaux furent repris, corrigés et complétés par ROUILLER et coll. (2) qui purent préciser que les véritables produits de la réaction sont des 2H-hydroxy-6 tétraalkyl-2, 2, 4, 6 dihydro-5, 6 pyranne facilement déshydratables en 2H-pyrannes correspondants.



Puis SCHIRMANN et DREUX (3) ayant engagé d'autres pyrones-2 avec des composés organomagnésiens mixtes constatent que deux types de produits peuvent être obtenus suivant les cas de substitution des pyrones-2 mises en oeuvre :



I : $R_1 = R_2 = H$.

II : $R_1 = H, R_2 = CH_3$.

III : $R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$.

- des composés linéaires : diénones et δ -dicétones saturées pour les pyrones I et II

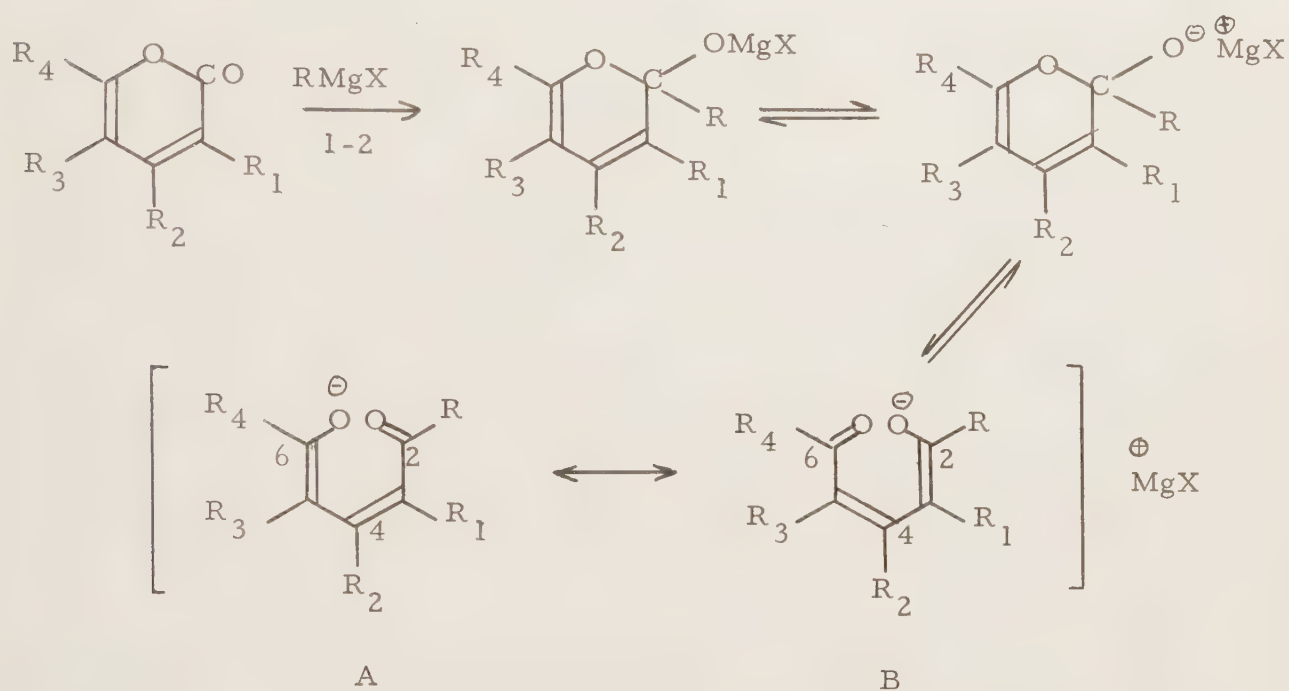
- des composés 2H-pyranniques (dihydropyrannols et 2H-pyrannes) pour la pyrone III.

Par la suite, MONTILLIER et DREUX (4, 5, 6), conservant comme idée directrice la synthèse des composés 2H-pyranniques, ont entrepris une étude systématique de l'action des halogénures d'alkylmagnésium sur les pyrones-2. Ils ont étudié ainsi les variations de composition des produits de la réaction en fonction des substituants de la pyrone-2 et de l'encombrement du groupe apporté par l'organomagnésien mixte, et plus précisément ils ont cherché à évaluer l'importance du substituant en 4 de la pyrone de départ dans le déroulement de la réaction. Ils ont isolé les cétoalcools α -éthyléniques et les dihydropyrannols précurseurs des diénones et des 2H-pyrannes, et il est remarquable de constater que ces auteurs également n'obtiennent jamais simultanément des composés 2H-pyranniques (dihydropyrannols et 2H-pyrannes) et leurs isomères linéaires (cétoalcools α -éthyléniques et diénones); la présence d'un substituant en position 4 sur la pyrone de départ semble nécessaire pour obtenir des structures cycliques, l'absence de substitution sur cette position se traduisant par la formation exclusive de composés linéaires.

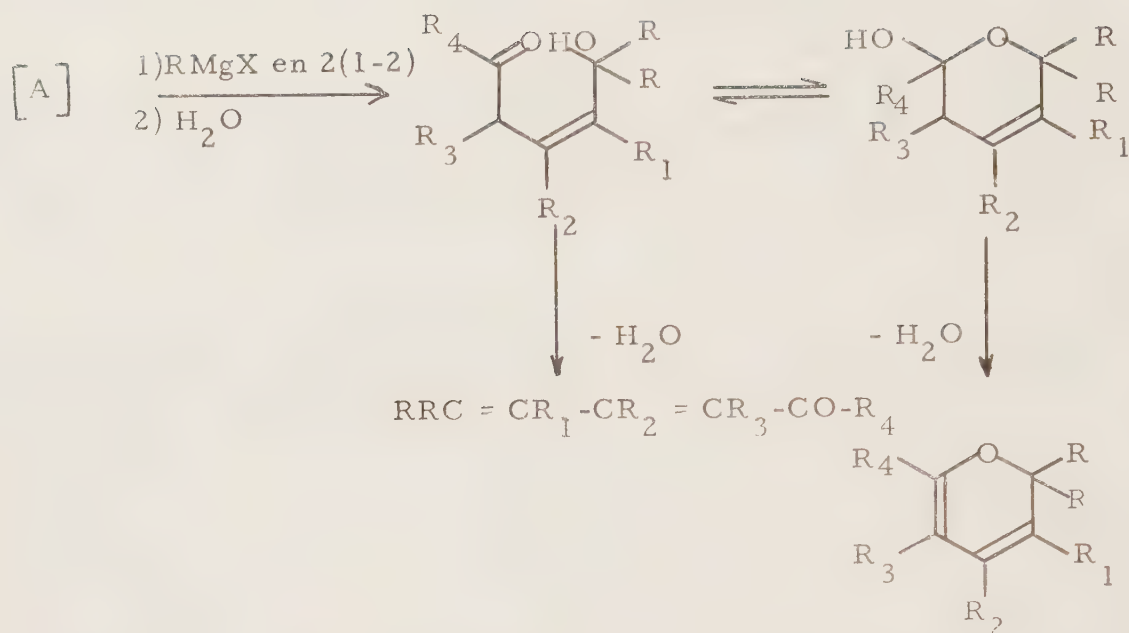
D'autre part les δ -dicétones saturées et les dihydro-3, 4 pyro-

nes-2 qui accompagnent dans certains cas l'action des magnésiens sur les pyrones-2 ont été étudiées.

Le mécanisme proposé pour rendre compte des diverses possibilités réactionnelles observées fait intervenir, après l'addition normale d'une première molécule de réactif de GRIGNARD sur le carbonyle de la pyrone-2, un ion mésomère pour lequel la stéréochimie proposée est purement arbitraire :

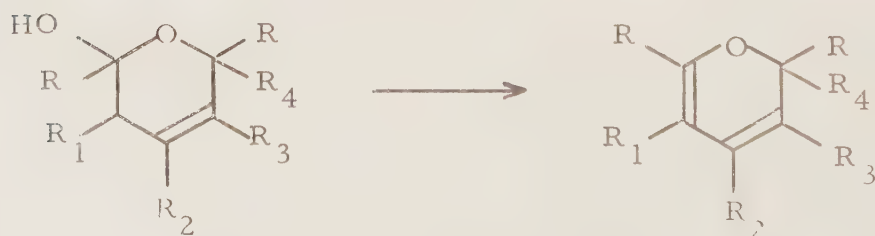
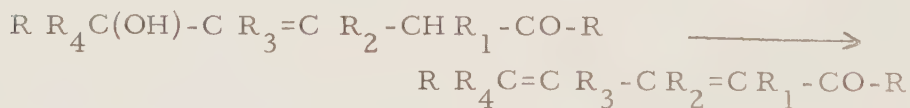


L'attaque de cet intermédiaire par une seconde molécule d'organomagnésien peut conduire, suivant le type de la pyrone-2 et la nature du groupe R apporté par le réactif de GRIGNARD, à différents composés dont les substitutions vont dépendre de la distribution électronique de l'ion mésomère réagissant impliquée dans la suite de la réaction.



Compte tenu de l'ensemble des résultats, il apparaît en première approximation que cette seconde attaque du réactif de GRIGNARD sur les carbones 2 et 6 de l'ion mésomère est régie par les encombrements relatifs de R et R₄ ; dans le cas où R est moins encombrant que R₄, c'est la distribution électronique [A] de l'ion mésomère qui est à considérer.

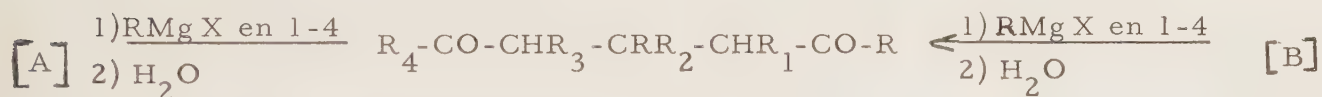
Dans le cas où R est plus encombrant que R₄, la même séquence peut être établie à partir de la distribution électronique [B] de l'ion mésomère, dans ce cas on obtient les composés :



Ce schéma réactionnel est confirmé par l'isolement des cétoles et des dihydropyrannols ainsi que de leurs produits de déshydratation respectifs. Au sujet des produits hydroxylés, il convient de remarquer qu'ils ne sont isolables que si l'hydrolyse de la mixture magnésienne est conduite en milieu neutre ; le fait d'isoler la diénone à côté du cétole est uniquement fonction de la stabilité de ce dernier qui se déshydrate facilement durant les opérations d'hydrolyse, de séparation et de purification; il en est de même pour le dihydropyranol par rapport au 2H-pyrane.

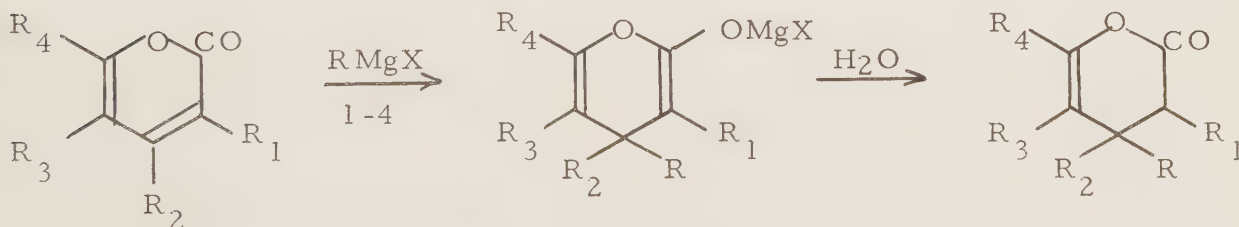
La présence d'un substituant en 4 (R_2) favorise la forme cyclique au niveau des produits directs de la réaction (équilibre cétole $\rightleftharpoons$ dihydropyranol), mais favorise également la forme cyclique au niveau des produits de déshydratation.

Jusqu'à maintenant, les composés isolés correspondent à une addition en 1-2 du réactif de GRIGNARD sur l'ion mésomère en 2 ou en 6. Mais il existe des cas où cette deuxième attaque se fait en 1-4 et les deux distributions électroniques [A] et [B] conduisent à la même δ -dicétone:



L'addition en 1-4 sur l'ion mésomère est favorisée par l'encombrement en 2 (R) et 6 (R_4) et par la facilité d'accès en 4 (R_2).

Dans certains cas, la première molécule de réactif de GRIGNARD peut se fixer en 1-4 sur le carbonyle de la pyrone de départ. Ceci a lieu notamment lorsque R est très encombrant et lorsque la position 4 (R_2) de la pyrone n'est pas trop encombrée. Celle-ci ne réagit alors qu'avec une seule molécule d'organomagnésien pour donner une dihydro-3,4 pyrone-2:



Les divers modes opératoires signalés indiquent que le réactif de GRIGNARD doit presque toujours être en excès (3 moles pour 1 mole de pyrone) par rapport à la stoechiométrie de la réaction (2 moles pour 1 mole), pour que le rendement en produits de réaction soit maximum. Une molécule

de magnésium est bloquée, pense-t-on, sous forme d'un complexe de coordination entre le magnésium et un oxygène du cycle pyronnique pendant toute la durée de la réaction, pour n'être libérée qu'au moment de l'hydrolyse. ROUILLER et coll. (2) en réalisant une condensation mole à mole des deux réactifs récupèrent, après traitement, la pyrone de départ.

Compte tenu de ces résultats, l'étude de l'action des composés organomagnésiens sur les pyrones-2 nécessitait de préciser les causes de l'évolution univoque de cette réaction qui conduit soit à la série 2H-pyrannique soit aux structures linéaires isomères, évolution qui est fonction de la présence ou de l'absence d'un substituant en 4 (R_2) sur la pyrone-2 utilisée. Deux interprétations peuvent être alors envisagées :

- ou bien la présence d'un substituant en 4 reflète un des facteurs de stabilité des cycles 2H-pyranniques, au niveau des produits directs de la réaction (équilibre cétol $\rightleftharpoons$ dihydropyrannol) comme au niveau des produits déshydratés (équilibre diénone $\rightleftharpoons$ 2H-pyranne).
- ou bien le substituant en 4 reflète une particularité de la réaction utilisée qui ne permet pas d'obtenir des composés 2H-pyranniques non substitués en 4 même s'ils sont stables.

Lorsque nous avons repris l'étude de cette réaction, les données expérimentales obtenues jusqu'ici ne permettaient pas de choisir entre l'une ou l'autre de ces interprétations.

L'étude de l'équilibre diénone $\rightleftharpoons$ 2H-pyranne que DUPERRIER et DREUX (7) ont entreprise au même moment, en comparant notamment les stabilités relatives des diénones et des 2H-pyrannes en fonction de leurs structures, a apporté des éléments théoriques en faveur de la première de ces interprétations, dans le cas de certaines pyrones ; cependant la validité de la seconde interprétation restait à étudier.

Le premier chapitre de ce travail sera consacré à la synthèse des pyrones-2. Nous avons essayé de passer des dihydro-3,4 pyrones-2, d'accès généralement aisé, aux pyrones-2 correspondantes par déshydrogénation. Le choix des pyrones-2 préparées sera justifié ultérieurement.

Dans le deuxième chapitre nous décrirons différentes réactions de condensation de pyrones-2, non substituées en 4, avec l'iodure de méthylmagnésium. L'obtention simultanée de diénone et de 2H-pyranne isomère sera observée dans certains cas et discutée.

La présence d'un site carboné privilégié dans l'ion mésomère, pour l'attaque de la seconde molécule de réactif de GRIGNARD, ayant été

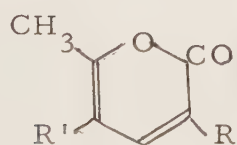
mise en évidence au cours de nos premiers essais, nous avons réalisé dans le troisième chapitre d'autres réactions de condensation visant à préciser le rôle des substituants en fonction de leur nature et de leur position sur la réactivité de l'ion mésomère.

Le quatrième chapitre est réservé à une étude théorique (méthode des orbitales moléculaires) de la réactivité des ions mésomères vis à vis de l'iodure de méthylmagnésium.

PREMIER CHAPITRE

SYNTHESES DES PYRONES-2

Nous avons synthétisé les pyrones-2 suivantes :



1

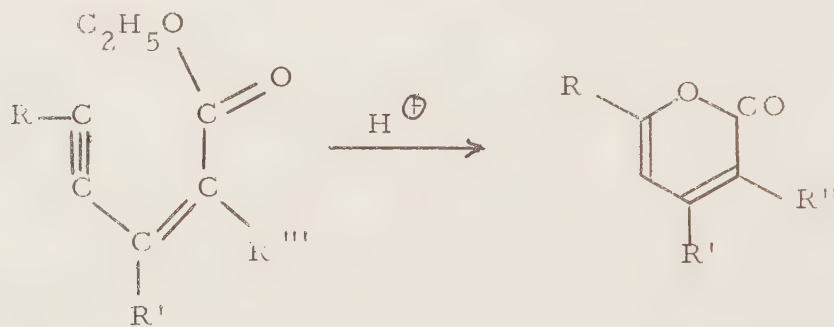
	R	R'
a	CH ₃	CH ₃
b	C ₆ H ₅	CH ₃
c	H	CH ₃
d	CH ₃	H
e	H	i-C ₃ H ₇
f	C ₆ H ₅	H

Chacune des pyrones utilisées au cours des travaux précédents a été synthétisée pratiquement par une voie spécifique, ainsi, par exemple :

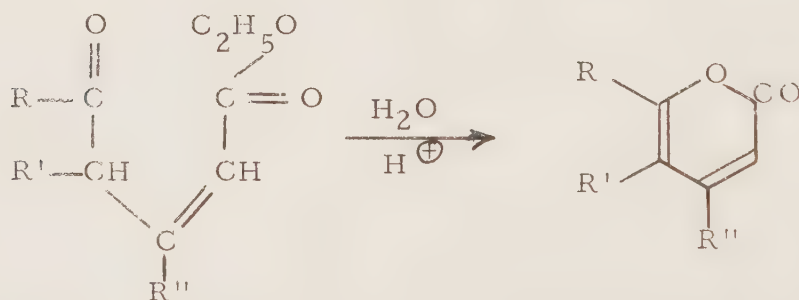
décarboxylation d'acides pyrone-2 carboxyliques :



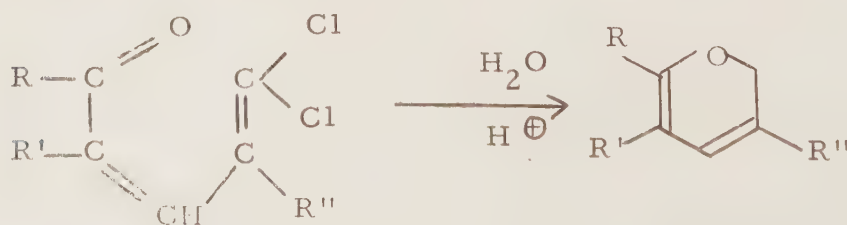
- cyclisation d'esters d'acides α -éthyléniques, γ -acétyléniques :



- cyclisation d'esters d'acides δ -cétoniques β -éthyléniques :

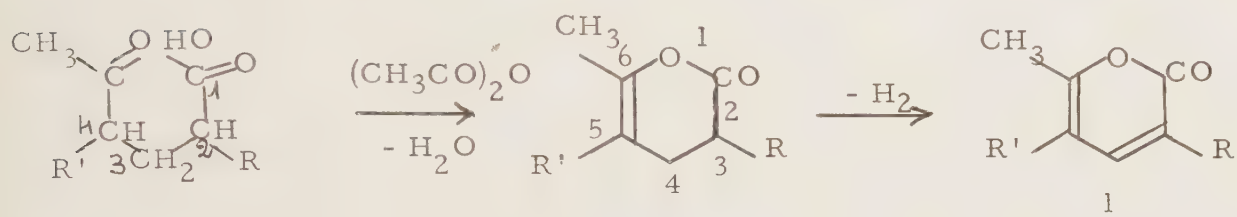


- cyclisation d'aldéhydes ou de cétones α, γ -diéthyléniques δ, δ -dichlorés :



Nous avons essayé de passer des dihydro-3,4 pyrones-2 d'accès généralement aisé aux pyrones-2 1 correspondantes, par déshydrogénation.

Les dihydro-3,4 pyrones-2 sont obtenues par cyclodéshydratation, par l'anhydride acétique, des acides oxo-5 hexanoïques substitués correspondants.



Pour réaliser le passage dihydro-3,4 pyrone-2 $\longrightarrow$ pyrone-2 1, la méthode décrite par SHUSHERINA et coll. (8,9) semble plus être une méthode d'obtention qu'une voie de synthèse ; en effet, cette méthode qui repose sur l'addition d'halogénures sur la double liaison de la dihydropyrone, suivie d'une déshydrohalogénéation thermique du composé dihalogéné formé, s'accompagne de décomposition et, semble-t-il, de nombreuses réactions secondaires, rendant délicat l'isolement de la pyrone-2 désirée.

Une tentative de bromuration sur les carbones 3 ou 4 de la dihydropyrone par le N-bromosuccinimide, suivie d'une débromhydratation thermique du composé monobromé instable formé n'a pas donné les résultats escomptés.

L'utilisation du Chloranil ou d'autres quinones à haut potentiel d'oxydation s'est avérée inefficace également.

Les meilleurs résultats sont obtenus par déshydrogénation sur charbon palladié (l'efficacité de la méthode dépend des substituants de la dihydropyrone) ou sur soufre (méthode générale, mais purification moins aisée de la pyrone formée).

L'emploi de catalyseurs au palladium a été signalé et développé par ZELINSKY et coll. (10) dans la préparation d'alkylbenzènes à partir de composés cyclohexaniques et dans des réactions de déshydrogénation de composés hétérocycliques azotés. Dans le domaine des hétérocycles oxygénés SPÄTH et GALINOVSKY (11) ont utilisé des catalyseurs au palladium pour passer des dihydro-3,4 coumarines aux coumarines ;

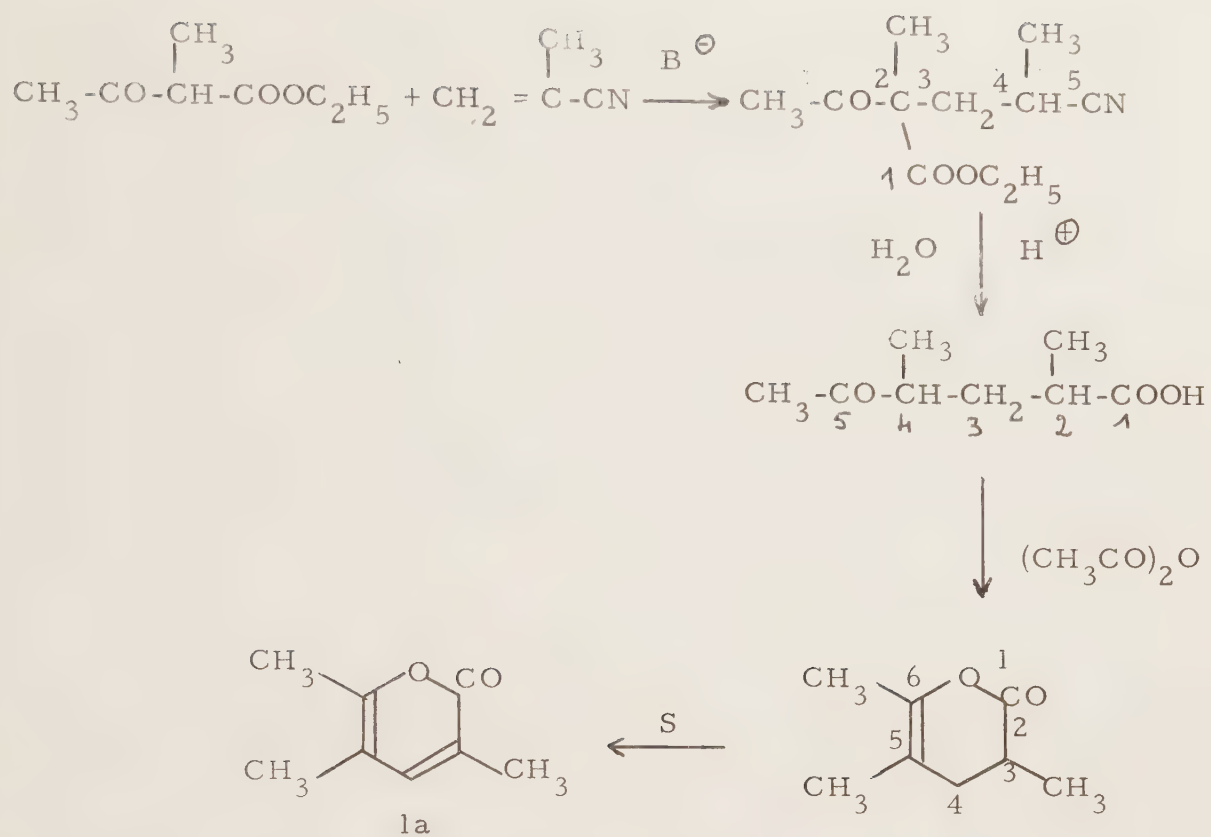
la réaction est conduite en phase liquide, en chauffant simplement le composé à déshydrogéner en présence de catalyseur à plus de 200° et les produits de réaction sont isolés par distillation. D'autres déshydrogénations de coumarines substituées en présence de palladium sont signalées par HORNING et REISNER (12), DAS GUPTA et coll. (13).

Le soufre, comme agent de déshydrogénation, a été envisagé et étudié par RUZICKA (14) ; il est utilisé en proportion équivalente avec le composé à déshydrogéner, et le dégagement d'hydrogène sulfuré qui débute vers 180° est terminé en quelques heures ; les produits de déshydrogénation sont isolés et purifiés par distillation. Cette technique est utilisée essentiellement dans des réactions de déshydrogénation d'hydrocarbures dihydronaphtaléniques ou d'ordre supérieur. Quelques hétérocycles azotés divers sont également soumis à cette technique, mais en général les rendements sont peu satisfaisants et les réactions secondaires très nombreuses.

I - SYNTHESE DE LA TRIMETHYL-3, 5, 6 PYRONE-2 1a.

Cette pyrone-2 est décrite par DMITRIEVA et coll. (15) qui l'ont obtenue par chlorométhylation en 3 de la diméthyl-5, 6 pyrone-2 (8, 9), suivie d'une réduction par le zinc dans l'acide acétique de la chloro-3 diméthyl-5, 6 pyrone-2 formée.

Nous l'avons synthétisée par la voie originale suivante : la triméthyl-3, 5, 6 dihydro-3, 4 pyrone-2 est obtenue par cyclodéshydratation de l'acide diméthyl-2, 4 oxo-5 hexanoïque. Cet acide est issu de l'hydrolyse par une solution hydroacétique d'acide bromhydrique de l'acétyl-2 diméthyl-2, 4 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5, obtenu par addition de Michaël de l' α -méthylacétylacétate d'éthyle sur le méthacrylonitrile. La déshydrogénation de la dihydropyrone a été conduite par chauffage en présence de soufre.



II - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-5,6 PHENYL-3 PYRONE-2 1b.

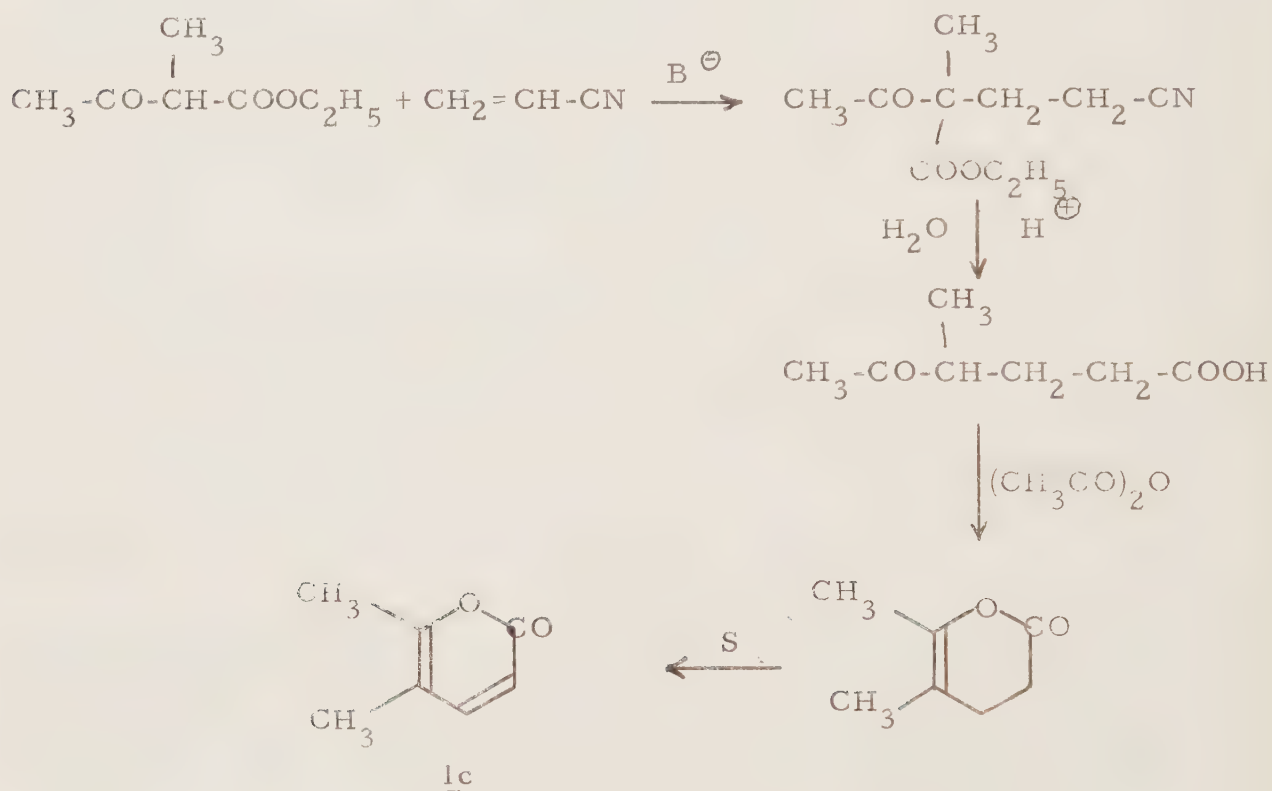
Cette pyrone est obtenue par déshydrogénation sur charbon palladié de la diméthyl-5,6 phényl-3 dihydro-3,4 pyrone-2 synthétisée, suivant LONGERAY et DREUX (16a), par cyclodéshydratation de l'acide méthyl-4 oxo-5 phényl-2 hexanoïque. Cet acide est issu de l'hydrolyse acide du nitrile β -cétonique obtenu par action du cyanure de benzyle sur l'hydroxy-4 méthyl-3 butanone-2.

III - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-5,6 PYRONE-2 1c.

Cette pyrone-2 est décrite par SHUSHERINA et coll. (8,9) qui l'obtiennent par débromhydratation ou déchlorhydratation des dibromo-5,6 ou dichloro-5,6 diméthyl-5,6 dihydro-3,4 pyrones-2.

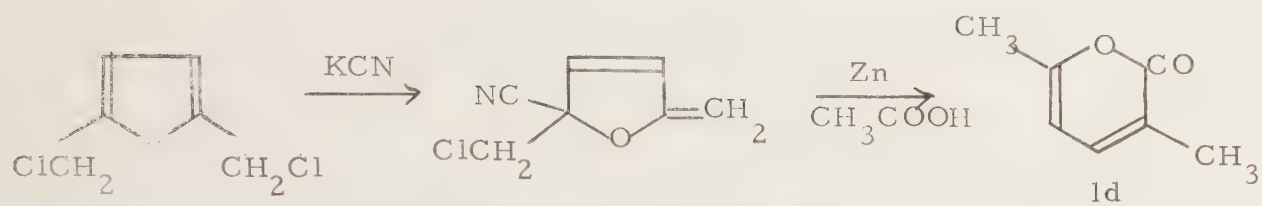
Nous l'avons préparée par déshydrogénation sur soufre de la diméthyl-5,6 dihydro-3,4 pyrone-2 obtenue, suivant ces mêmes auteurs (17), par cyclodéshydratation de l'acide méthyl-4 oxo-5 hexanoïque à l'aide de l'anhydride acétique. Mais pour synthétiser cet acide, nous n'avons pas repris le mode opératoire indiqué ; dans la

première étape de sa synthèse, ces auteurs effectuent une cyanoéthylation de la méthyléthylcétone par l'acrylonitrile qui donne toujours des rendements assez faibles en nitrile δ -cétonique (il y a en effet une importante réaction secondaire de dicyanoéthylation de la cétone de départ) ; nous avons préféré faire réagir l'acrylonitrile sur l' α -méthylacétylacétate d'éthyle (18) qui ne peut conduire qu'à une monocyanoéthylation. Le traitement par une solution hydroacétique d'acide bromhydrique de l'ester β -cétonique α -cyanoéthylé formé conduit à l'acide méthyl-4 oxo-5 hexanoïque.

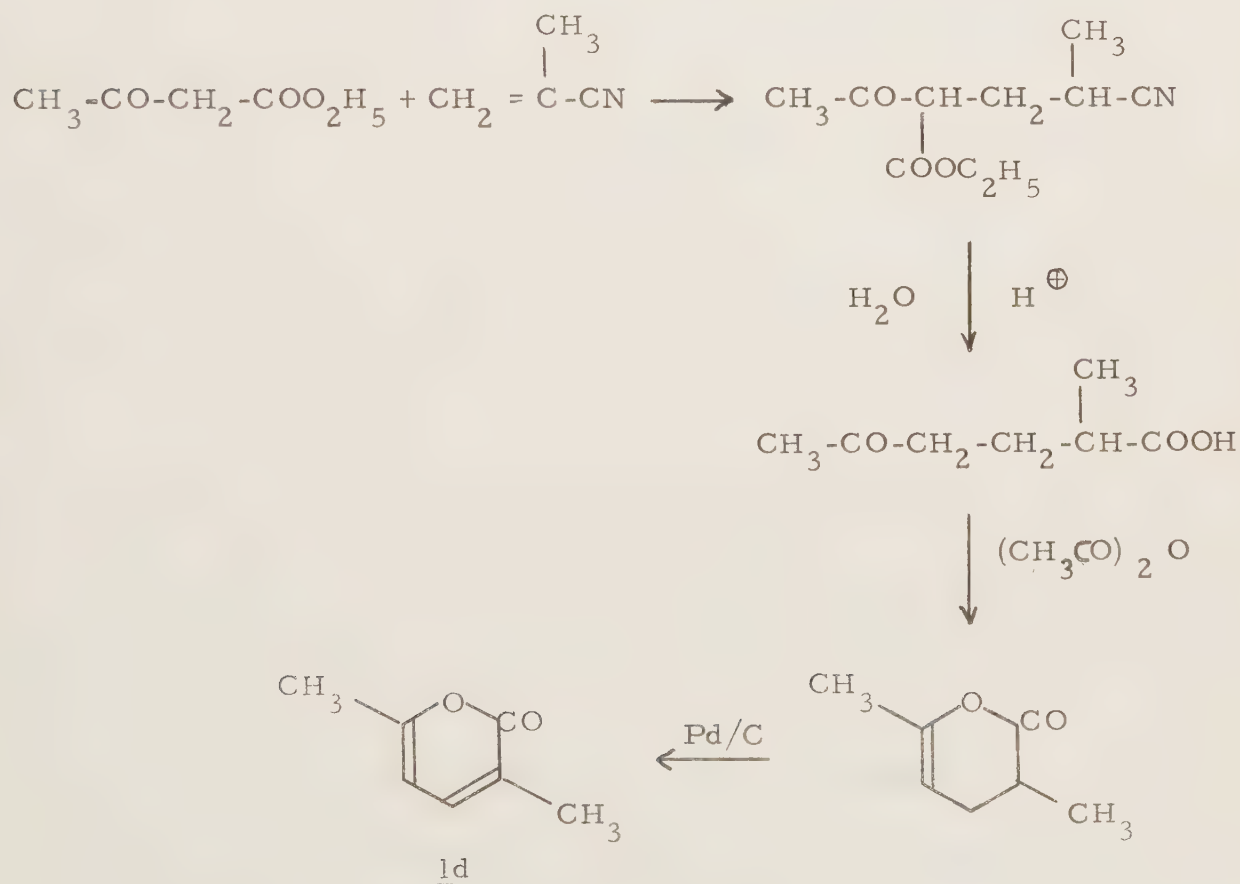


IV - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-3,6 PYRONE-2 1d.

Cette pyrone a été préparée par NOVITSKII et coll. (19) qui effectuent la suite des réactions :

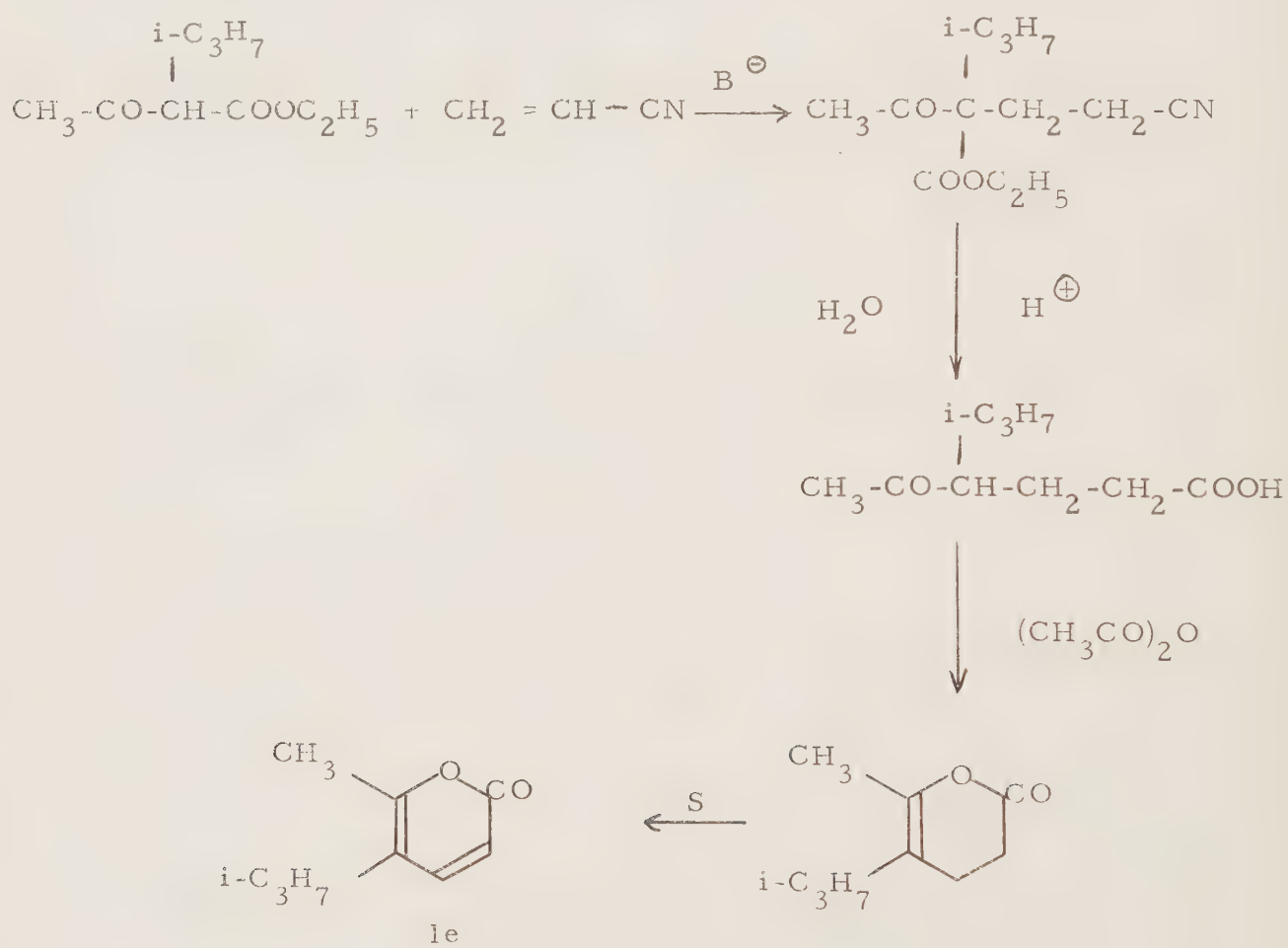


Nous la préparons par déshydrogénation sur charbon palladié de la diméthyl-3,6 dihydro-3,4 pyrone-2. Cette dihydropyrone provient de la lactonisation de l'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque décrit antérieurement par MEEK et coll: (20). Nous avons synthétisé cet acide δ -cétonique par le même procédé que précédemment, en effectuant une réaction de Michaël entre l'acétylacétate d'éthyle et le méthacrylonitrile suivant GUIGUES (21), puis une hydrolyse acide du nitrile δ -cétonique formé.



V - SYNTHESE DE L'ISOPROPYL-5 METHYL-6 PYRONE-2 1e.

Cette pyrone est synthétisée par déshydrogénéation, en présence de soufre, de la dihydro-3,4 pyrone-2 correspondante obtenue également à partir d'un ester β -cétonique et d'un nitrile α -éthylénique suivant les réactions :



La première étape de cette synthèse est due à ALBERTSON (22).

VI - SYNTHESE DE LA METHYL-6 PHENYL-3 PYRONE-2 1f.

Cette pyrone est obtenue par déshydrogénéation sur charbon palladié de la méthyl-6 phényl-3 dihydro-3,4 pyrone-2 synthétisée,

suivant la méthode de LONGERAY et DREUX (16a, b), à partir du cyanure de benzyle et de l'hydroxy-4 butanone-2.

Remarques.

Au sujet des déshydrogénations en présence de charbon palladié, on notera que les rendements en pyrones-2 sont limités par une réaction secondaire, d'importance variable suivant la substitution des dihydro-3,4 pyrones-2, et qui donne naissance à des composés de dégradation acides, malodorants, rendant difficile la purification des pyrones-2 isolées. Ces composés acides sont probablement formés par une réaction d'hydrogénolyse des dihydropyrones, au sein du milieu réactionnel, par l'hydrogène adsorbé puis désorbé par le catalyseur ; on peut avoir la réaction :

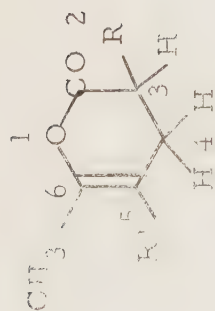


Pour limiter cette réaction, on opère les déshydrogénations dans un milieu en légère agitation (chauffage à reflux), et on a tenté d'éliminer l'hydrogène formé par entraînement avec un courant de gaz inerte (azote).

Pour les triméthyl-3, 5, 6, diméthyl-5, 6 et isopropyl-5 méthyl-6 dihydro-3,4 pyrones-2 l'emploi du charbon palladié ne donne pas des résultats satisfaisants et le soufre est préféré. Pour la diméthyl-3, 6 pyrone-2 le balayage du milieu réactionnel par un courant d'azote sec permet d'améliorer le rendement d'une façon sensible, cette technique est sans effets notables, par contre, pour la déshydrogénation des dihydropyrones substituées en 3 par un groupe phényle.

VII - SPECTRES DE RMN DES DIHYDRO-3,4 PYRONES-2

(TABLEAU I) ET DES PYRONES-2 1 (TABLEAU II) SYNTHETISEES.



TABEAU I

Spectres de RMN des dihydro-3, 4 pyrones-2

Solvant : CDCl₃

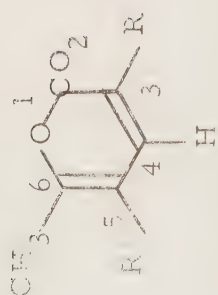
Dihydropyrones-2	R (3)	H (3)	2H (4)	R' (5)	CH ₃ (6)
triméthyl-3, 5, 6	CH ₃ 1,25 d J _{CH₃,H(3)} = 6,5 Hz	De 2 à 3 massif complexe		CH ₃ 1,70 q 5J _{CH₃,H(3)} = 0,9 Hz	1,85 m 5J _{CH₃,H(3)} = 0,9 Hz
diméthyl-5, 6 phényl-3	C ₆ H ₅ 7,25	3,8 t J _{H,2H(4)} = 9 Hz	2,45 d.q J _{2H,H(3)} = 9 Hz J _{2H,CH₃(6)} ≈ 1,4 Hz	CH ₃ 1,68 q 5J _{CH₃,H(3)} = 0,8 Hz	1,88 m
diméthyl-5, 6	H	De à 3, massif complexe		CH ₃ 1,70 q 5J _{CH₃,H(3)} = 1 Hz	1,85 m 5J _{CH₃,H(3)} = 1 Hz
diméthyl-3, 6	CH ₃ 1,25 d J _{CH₃,H(3)} = 6,2 Hz	De 2 à 3 massif complexe		H 5 m	1,88 q 4J _{CH₃,H(3)} et 5J _{CH₃,H(3)} = 1,4 Hz

isopropyl-5 méthyl-6	H De 2 à 3, massif complexe	i-C ₃ H ₇ 2 CH ₃ 1,04 d JCH ₃ ,H = 6,4 Hz H Sort avec les H en 3 et 4	1,90 t 5J $\approx$ 1,6 Hz
méthyl-6 phényl-3	C ₆ H ₅ 7,25	3,7 t J _H , 2H(4) = 9,1 Hz	De 2,65 à 2,20 m
		H 5 t, q J _H , 2H(4) = 4,3 Hz J _H , CH ₃ (6) $\approx$ 1,4 Hz	1,83 q 4J et 5J $\approx$ 1,4 Hz

Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ; s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, sext : sextuplet, h : heptuplet, d . q : doublet de quadruplet, t, q : triplet de quadruplet, m : multiplet.

⁴J : J allylique et ⁵J : J homoaallylique.

TABLEAU II

Spectres de RMN des pyrones-2 1Solvant CDCl_3 

Pyrones-2	R (3)	H (4)	R' (5)	CH_3 (6)
<u>1a</u>	CH_3 1,95 (ou 2,03) m	6,95 m	CH_3 2,03 (ou 1,95) m	2,17 m
<u>1b</u>	C_6H_5 de 7,20 à 7,70 m	Sort avec les protons aromatiques	CH_3 2,02 m	2,24 m
<u>1c</u>	H 6,10 d $J_{\text{H},\text{H}(4)} = 9,4 \text{ Hz}$	7,20 d $J_{\text{H},\text{H}(3)} = 9,4 \text{ Hz}$	CH_3 1,98 m	2,20 m
<u>1d</u>	CH_3 2,03 s	7,08 d, q $J_{\text{H},\text{H}(5)} = 6,8 \text{ Hz}$ $J_{\text{H},\text{CH}_3(3)} \approx 1 \text{ Hz}$	H 5,9 d, q $J_{\text{H},\text{H}(4)} = 6,8 \text{ Hz}$ $J_{\text{H},\text{CH}_3(6)} \approx 0,9 \text{ Hz}$	2,20 m

le	H 6,16 d $J_{H,H(4)} = 9,6 \text{ Hz}$	7,34 d $J_{H,H(3)} = 9,6 \text{ Hz}$	i-C₃H₇ 2 CH₃ 1,12 d $J_{CH_3,H} = 6,8 \text{ Hz}$ H de 2,5 à 3,1 h $J_{H,CH_3} = 6,8 \text{ Hz}$	2,23 s
lf	C₆H₅ de 7,20 à 7,80	Sort avec les protons aromatiques	H 6,08 d.q $J_{H,H(4)} = 7 \text{ Hz}$ $J_{H,CH_3(6)} = 0,8 \text{ Hz}$	2,21 q 4J et $^5J = 0,8 \text{ Hz}$

PARTIE EXPERIMENTALE

I - SYNTHESE DE LA TRIMETHYL-3,5,6 PYRONE-2 1a.

a) Acétyl-2 diméthyl-2,4 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5.

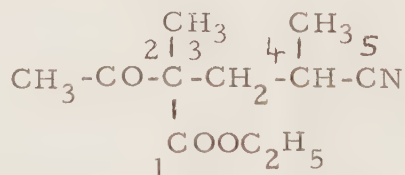
On chauffe à reflux pendant 2 h 30 210 g (1,45 mole) d' α -méthyl-acétylacétate d'éthyle avec 29,5 g (0,44 mole) de méthacrylonitrile en présence de 11 g de Triton B (hydroxyde de benzyltriméthylammonium à 40 % dans le méthanol). Après refroidissement on neutralise exactement avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis on lave à l'eau salée. On sèche ensuite sur sulfate de sodium anhydre et distille sous pression réduite. En tête, on recueille le nitrile éthylénique non transformé, puis l'excès de donneur, et enfin 46 g de produit de condensation ; Rdt = 49 %.

Liquide incolore ; $Eb_{0,7} = 104-105^\circ$; $n_D^{25} = 1,4457$.

Analyse $C_{11}H_{17}O_3N$: Calc. % : C 62,54 H 8,11
Tr. * : 62,72 8,18.

Spectre IR : $\nu(C\equiv N) = 2250\text{ cm}^{-1}$, $\nu(C=O) = 1740-1710\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : (CCl_4 , C_6D_6), il est complexe car résulte de la superposi-



tion de deux spectres relatifs aux deux diastéréoisomères érythro et thréo ; nous noterons vers 4,10.10⁻⁶ une séquence attribuable au groupe méthylène de la fonction ester, vers 2,10.10⁻⁶ une séquence correspondant à six protons et attribuable probablement au groupe acétyle en 2, au méthylène en 3 et au proton en 4 et vers 1,30.10⁻⁶ une séquence correspondant à neuf protons : ceux des méthyles de la fonction ester et des carbones 2 et 4.

b) Acide diméthyl-2,4 oxo-5 hexanoïque.

On chauffe à reflux pendant 20 h 41 g (0,194 mole) d'acétyl-2 diméthyl-2,4 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5 avec 350 cm³ de mélange de Bradsher (rappelons que le mélange de Bradsher est constitué par 700 cm³ d'acide acétique, 166 cm³ d'acide bromhydrique azéotropique et 44 cm³ d'eau). Le chauffage terminé, on dilue avec 1200 cm³ de saumure, et on extrait à l'éther la phase organique. Après élimination de l'éther et de l'acide acétique relargué, on sépare par distillation sous pression réduite 26,5 g d'acide diméthyl-2,4 oxo-5 hexanoïque ; Rdt = 86 %.

Liquide incolore visqueux ; $Eb_{0,3} = 125-126^{\circ}$; $n_D^{25} = 1,4495$.

Purification de l'acide : il est dissout dans une lessive de soude, et la solution sodique est lavée à l'éther afin d'éliminer la phase organique non acide ; la phase aqueuse restante est neutralisée, et l'acide est extrait à l'éther et distillé.

Analyse C₈H₁₄O₃ : Calc. % : C 60,74 H 8,92

Tr. : 60,65 8,85.

Spectre IR : ν (OH) = 3500-2500 cm⁻¹, ν (C = O) = 1740-1700 cm⁻¹, bande large pour deux carbonyles.

c) Triméthyl-3,5,6 dihydro-3,4 pyrone-2.

22 g (0,139 mole) d'acide diméthyl-2,4 oxo-5 hexanoïque dissous dans 47 g d'anhydride acétique (environ trois fois la quantité théorique), en présence de traces de chlorure d'acétyle, sont chauffés 6 h 30 à reflux. L'acide acétique formé et l'anhydride en excès sont éliminés par distillation sous vide modéré, et on sépare par distillation sous pression réduite 16,2 g de lactone éthylénique ; Rdt = 83 %.

Liquide incolore ; $Eb_{0,3} = 60-61^{\circ}$; $n_D^{25} = 1,4638$

Analyse C₈H₁₂O₂ : Calc. % : C 68,54 H 8,63

Tr. : 68,53 8,73.

Spectre IR : ν (C = O) = 1760 cm⁻¹, ν (C = C) = 1700 cm⁻¹,
 ν (C-O-C) = 1150 cm⁻¹.

Spectre RMN : voir partie théorique (tableau I).

d) Triméthyl-3, 5, 6 pyrone-2 1a.

14, 5 g (0, 104 mole) de triméthyl-3, 5, 6 dihydro-3, 4 pyrone-2 mélangés à 3, 3 g (0, 104 atome gramme) de soufre en fleur sont chauffés avec un bain métallique vers 195° - température du bain- pendant 8 h, jusqu'à cessation du dégagement d'hydrogène sulfuré (noircissement d'un papier imbibé d'acétate de plomb). On opère ensuite une lente distillation sous pression réduite. En tête on recueille la dihydropyrone-2 non transformée (environ 16 % du poids de produit engagé), puis une fraction 65-75° sous 0, 4-0, 5 mm de mercure qui se prend en masse par refroidissement sous forme de cristaux jaunâtres déliquescents. Après deux recristallisations dans un mélange hexane-éther (6/1), on obtient 4, 4 g de pyrone-2 1a pure ; Rdt = 31 %. On peut recristalliser la pyrone-2 dans l'hexane de tête (fraction 56-62°), mais les cristaux demeurent légèrement déliquescents, et les rendements de recristallisation sont moins bons.

Cristaux blancs ; F = 35-36° (hexane de tête ou mélange hexane-éther) ; DMITRIEVA et coll. (15) donnent : Eb₅ = 105-106° et F = 37° (éther de pétrole).

Analyse : C₈H₁₀O₂ : Calc. % : C 69, 54 H 7, 30

Tr. : 69, 40 7, 35.

Spectre IR : ν (C = O) = 1710 cm⁻¹, ν (C = C) = 1640 cm⁻¹ et 1575 cm⁻¹, ν (C-O-C) = 1047 cm⁻¹.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau II.

II - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-5, 6 PHENYL-3 PYRONE-2 1b.

On chauffe au bain métallique vers 205-210° (température du bain) pendant 5 h 30, un mélange de 12 g (0, 0595 mole) de diméthyl-5, 6 phényl-3 dihydro-3, 4 pyrone-2, préparée suivant la méthode de LONGERAY et DREUX (16a), et de 6 g de palladium sur charbon à 5 % (origine : ENGELHARD INDUSTRIES). La distillation du milieu réactionnel permet ensuite d'éliminer la dihydropyrone non transformée. Le résidu solide noir restant est broyé dans un mortier et repris deux fois à l'éther. Les phases éthérées sont centrifugées, filtrées, séchées et

évaporées : il précipite la pyrone-2. Après recristallisation dans l'hexane, on récupère 3,7 g de pyrone-2 1b pure ; Rdt = 31 %.

L'opération est répétée plusieurs fois sur les mêmes quantités de réactifs.

Produit jaune clair en paillettes ; F = 113-144° (hexane); Eb₁ = 155°.

Analyse ; C₁₃H₁₂O₂ : Calc. % : C 77,98 H 6,04
Tr. : 77,98 6,05.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 240 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7400$), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 328 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12000$).

Spectre IR : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1640 \text{ cm}^{-1}$ et 1560 cm^{-1} .

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau II.

III - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-5,6 PYRONE-2, 1c.

a) Acétyl-2 méthyl-2 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5.

Suivant DUCLOUK (18), après avoir dissous 3,5 g de sodium dans 200 cm³ d'alcool à 95°, on ajoute rapidement 288 g (2 moles) d' α -méthylacétylacétate d'éthyle ; puis on coule goutte à goutte 120 g (2,3 moles) d'acrylonitrile en agitant et en veillant à ce que la température du mélange ne dépasse pas 10°. On continue à agiter pendant 2 h à température ordinaire et durant 1 h à 65°. Le mélange est coloré en jaune. On ajoute alors 150 cm³ d'eau et on neutralise par une solution d'acide chlorhydrique. On extrait à l'éther et sèche les couches organiques sur sulfate de sodium. On chasse l'éther, puis l'alcool et l'acrylonitrile en excès, et par distillation sous pression réduite, on obtient 289 g d'ester β -cétonique α -cyanoéthylé (Eb₄ = 133-135°) ; Rdt = 73 %.

b) Acide méthyl-4 oxo-5 hexanoïque.

240 g (1,22 mole) d'acétyl-2 méthyl-2 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5 dissous dans 1820 cm³ de mélange de Bradsher sont chauffés 20 h à reflux. Après traitement comme en I-b), on sépare par distillation sous pression réduite 136 g d'acide (Eb_{1,5} = 125-127°) ; Rdt = 77 %.

Ce produit a été préparé par SHUSHERINA et coll. (17) par hydrolyse du méthyl-4 hexanone-5 nitrile avec une solution d'acide chlorhydrique 3N.

c) Diméthyl-5,6 dihydro-3,4 pyrone-2.

47 g (0,327 mole) d'acide méthyl-4 oxo-5 hexanoïque dissous dans 100 g (trois fois la quantité théorique) d'anhydride acétique, en présence de 1 cm³ de chlorure d'acétyle sont chauffés 6 h 30 à reflux. Après traitement comme en I-c), on sépare par distillation sous pression réduite 33,5 g de dihydropyrone ($Eb_6 = 88-90^\circ$) ; Rdt = 81 %.

SHUSHERINA et coll. (17) indiquent : $Eb_{745} = 210^\circ$, $Eb_{6-7} = 90^\circ$.

d) Diméthyl-5,6 pyrone-2 1c.

Un mélange de 10 g (0,0794 mole) de diméthyl-5,6 dihydro-3,4 pyrone-2 et de 2,55 g (0,0794 atome gramme) de soufre en fleur est chauffé au bain métallique vers 195° (température du bain) pendant 4 h. On opère à léger reflux. Ensuite, on effectue une lente distillation sous pression réduite; En tête passe la dihydropyrone non transformée (environ 15 % du poids de réactif engagé et 20 % de la masse distillée), puis une fraction : $70-85^\circ$ sous 1 mm de mercure ($112-128^\circ$ sous 15 mm) qui cristallise par refroidissement. Par recristallisation dans l'hexane de tête (fraction $56-62^\circ$), on obtient 3 g de pyrone-2 1c pure ; Rdt = 31 %.

On opère plusieurs fois sur les mêmes quantités de réactifs.

Cristaux blancs ; F = $62-63^\circ$ (hexane de tête), en accord avec SHUSHERINA et coll. (8,9).

Analyse : $C_7H_8O_2$: Calc. % : C 67,73 H 6,50

Tr. : 67,58 6,72.

Spectre IR : $\nu(C=O) = 1710\text{ cm}^{-1}$, $\nu(C=C) = 1640\text{ cm}^{-1}$ et 1550 cm^{-1} ,
 $\nu(C-O-C) = 1095\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau II.

IV - SYNTHESE DE LA DIMETHYL-3,6 PYRONE-2 1d.

a) Acétyl-2 méthyl-4 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5.

Suivant GUIGUES (21), on chauffe à reflux pendant 2 h 30 780 g (6 moles) d'acétylacétate d'éthyle en présence de 100 g (1,5 mole) de méthacrylonitrile et 40 g de Triton B. Après traitement comme en

I-a), on sépare par distillation 216 g de produit désiré ($Eb_{0,5} = 105^\circ$) ; Rdt = 73 %.

b) Acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque.

216 g (1,1 mole) d'acétyl-2 méthyl-4 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5 dissous dans 1700 cm³ de mélange de Bradsher sont chauffés 20 h à reflux. Après traitement (voir I-b), on sépare par distillation 115 g d'acide ($Eb_2 = 123-126^\circ$) ; Rdt = 73 %.

MEEK (20) donne $Eb_{20} = 160-163^\circ$.

c) Diméthyl-3,6 dihydro-3,4 pyrone-2.

115 g (0,8 mole) d'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque dissous dans 244 g (2,4 moles) d'anhydride acétique, en présence de 2 cm³ de chlorure d'acétyle sont chauffés 6 h 30 à reflux. Après traitement (voir I-c), on isole par distillation 57,5 g de dihydropyrone ; Rdt = 57 %.

Liquide incolore ; $Eb_4 = 60-61^\circ$; $n_D^{25} = 1,4570$.

Analyse : $C_7H_{10}O_2$: Calc. % : C 66,64 H 7,99

Tr. : 66,70 7,94.

Spectre IR : $\nu(C=O) = 1765\text{ cm}^{-1}$, $\nu(C=C) = 1700\text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(C-O-C) = 1150\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau I.

d) Diméthyl-3,6 pyrone-2 ld.

On chauffe au bain métallique vers 185-190° pendant 6 h un mélange de 20 g (0,158 mole) de diméthyl-3,6 dihydro-3,4 pyrone-2 et de 6,7 g de charbon palladié à 5 %. Pendant l'opération un courant d'azote sec traverse le milieu réactionnel. Après refroidissement, on reprend le milieu avec 200 cm³ d'éther. Après filtration, on lave la phase éthérée deux fois avec 40 cm³ de soude 2N, puis deux fois à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre et chasse le solvant, la pyrone-2 désirée précipite alors. Après recristallisation dans l'hexane (80 cm³ d'hexane environ pour 6 g de produit), on isole 6 g de pyrone-2 ld pure ; Rdt = 30 %.

Cristaux blancs ; F = 44-45° (hexane) ; par sublimation on obtient des aiguilles incolores, F = 45-46°. NOVITSKI et coll. (19) donnent : $Eb_4 = 75-77^\circ$ et F = 49-50° après deux sublimations.

Analyse : $C_7H_8O_2$: Calc. % : C 67,73 H 6,50
Tr. : 67,75 6,51.

Spectre IR : $\nu(C=O) = 1700\text{ cm}^{-1}$, $\nu(C=C) = 1630\text{ cm}^{-1}$ et 1575 cm^{-1} ,
 $\nu(C-O-C) = 1105\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau II.

VI - SYNTHÈSE DE L'ISOPROPYL-5 METHYL-6 PARONE-2 le.

a) Acétyl-2 isopropyl-2 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5.

Suivant ALBERTSON (22), 168 g (0,98 mole) d' α -isopropylacétylacétate d'éthyle sont dissous dans 240 cm^3 d'alcool t-butylique saturé de potasse ; 59 g (1,1 mole) d'acrylonitrile sont ajoutés alors, goutte à goutte, sous bonne agitation. La température du milieu s'élève vers 52° ; l'agitation est poursuivie 1 h à température ambiante, puis 1 h à $65-70^\circ$. Le mélange est coloré en jaune. Après traitement comme en III-a), on sépare par distillation sous pression réduite 91 g d'ester β -cétonique α -cyanoéthylé désiré ($Eb_{0,3} = 116-122^\circ$) ; Rdt = 41 %. ALBERTSON donne : $Eb_{0,1} = 121^\circ$ et Rdt = 37 %.

b) Acide isopropyl-4 oxo-5 hexanoïque.

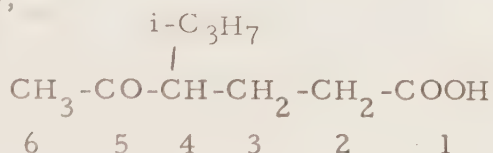
170 g (0,76 mole) d'acétyl-2 isopropyl-2 pentane oate d'éthyle-1 nitrile-5, dissous dans 1150 cm^3 de mélange de Bradsher sont chauffés 20 h à reflux. Après traitement habituel, on sépare par distillation la fraction $128-154^\circ$ sous 0,3 mm de mercure (avec deux paliers observés vers 130° et 150°) qui se révèle être un mélange d'acide isopropyl-4 oxo-5 hexanoïque (42 %) et d'acide carbethoxy-4 isopropyl-4 oxo-5 hexanoïque (58 %). Dosage effectué par RMN. Ce mélange dissous dans 750 cm^3 d'une solution de soude 2 N est chauffé 3 h à reflux. Après refroidissement, on extrait à l'éther pour éliminer toute impureté organique, puis par distillation au bain marie on chasse le plus d'alcool possible. On additionne alors sous bonne agitation et avec précaution 140 cm^3 d'acide chlorhydrique 12 N et chauffe 1 h à reflux afin d'activer la décarboxylation. On sature de chlorure de sodium. La couche organique surnageante est séparée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Après évaporation de l'éther, et distillation, on obtient 73,5 g d'acide isopropyl-4 oxo-5 hexanoïque ; Rdt = 57 %.

Liquide visqueux ; $Eb_{0,3} = 113-114^\circ$.

La microanalyse n'a pu être obtenue à moins de 0,7 % d'erreur sur le carbone.

Spectre IR : $\nu(\text{OH}) = 3500-2600 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$ (épaulement à 1730 cm^{-1}).

Spectre RMN : (CCl_4) ,



$\mathcal{J} = 11,4 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour le proton carboxylique, $\mathcal{J}$ de $2,5 \cdot 10^{-6}$ à $1,5 \cdot 10^{-6}$ un massif complexe pour les méthylènes en 2 et 3, le proton en 4 et le proton du groupe isopropyle, $\mathcal{J} = 2,1 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour le groupe acétyle et $\mathcal{J} = 0,9 \cdot 10^{-6}$ deux doublets pour les méthyles non équivalents du groupe isopropyle en 4 ($J = 6,6 \text{ Hz}$).

c) Isopropyl-5 méthyl-6 dihydro-3,4 pyrone-2.

70 g (0,4 mole) d'acide isopropyl -4 oxo-5 hexanoïque dissous dans 210 g (2 moles) d'anhydride acétique, en présence de 1 cm^3 de chlorure d'acétyle, sont chauffés 6 h à reflux. Après traitement, comme en I-c), on isole par distillation 56 g de dihydropyrone ; Rdt = 89 %.

Liquide incolore ; $Eb_{0,8} = 71-72^\circ$; $n_D^{25} = 1,4625$.

Ce produit est purifié par CPV préparative, colonne de Chromosorb W 30/60 ($l = 2 \text{ m}$, $d = 9 \text{ mm}$), imprégnée à 30 % de graisse Apiezon N, températures : colonne 155° , injection $180^\circ-190^\circ$, débit d'azote 9 l/h.

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: Calc. % : C 70,10 H 9,15
Tr. : 70,03 9,01.

Spectre IR : $\nu(\text{C=O}) = 1760 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=C}) = 1681 \text{ cm}^{-1}$,
 $\nu(\text{C-O-C}) = 1140 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau I.

d) Isopropyl-5 méthyl-6 pyrone-2 le.

20 g (0,13 mole) d'isopropyl-5 méthyl-6 dihydro-3,4 pyrone-2 mélangés à 6,3 g (excès de 50 % par rapport à la quantité théorique) de soufre en fleur sont chauffés 4 h vers 200° avec un bain métallique. On opère ensuite une lente distillation sous pression réduite ; on récupère ainsi la fraction 80-95° sous 1 mmde mercure, d'une masse de 11,2 g qui se révèle être la pyrone-2 le attendue ; Rdt = 56 %. On opère plusieurs fois sur les mêmes quantités de réactifs. Une analyse par CPV, colonne de Chromosorb W 60/80 (l = 1,50 m, d = 3 mm), imprégnée à 5 % de cyanosilicone XF 1150 ,température 130°, débit 1,8 l/h, indique pour la pyrone obtenue une pureté voisine de 88 %. Une rectification très soignée a permis d'atteindre, au mieux, une pureté de 90 %.

Liquide clair, visqueux ; Eb₁ = 90-92° ; n_D²⁵ = 1,5075.

Ce produit est purifié par CPV préparative dans les mêmes conditions que la dihydropyrone correspondante.

Analyse ; C₉H₁₂O₂ : Calc. % : C 71,02 H 7,95

Tr. : 70,78 8,23.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 306 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6100$).

Spectre IR : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1630 \text{ cm}^{-1}$ et 1545 cm^{-1} ,
 $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C}) = 1110 \text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau II.

VI - SYNTHÈSE DE LA METHYL-6 PHENYL-3 PYRONE-2 II.

On chauffe au bain métallique vers 190° pendant 5 h, un mélange de 10 g (0,053 mole) de méthyl-6 phényl-3 dihydro-3,4 pyrone-2 préparée suivant la méthode de LONGERAY et DREUX (16 a,b) et de 5 g de charbon palladié à 5 %. Après traitement comme en II, on isole 2,4 g de pyrone-2 lf pure ; Rdt = 24 %.

Il est recommandé de laver les phases étherées avec une solution de soude 2N afin d'éliminer l'impureté acide pouvant se former au cours des déshydrogénations en présence de charbon palladié ; impureté qui mouille les cristaux au moment de la cristallisation et nécessite plusieurs opérations pour avoir une pureté maximum. Poudre blanche ; F = 63-64° (hexane).

Analyse : $C_{12}H_{10}O_2$: Calc. % : C 77,40 H 5,41

Tr. : 77,42 5,29.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 240 \text{ nm } (\epsilon = 7450), \lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 324 \text{ nm } (\epsilon = 11000).$

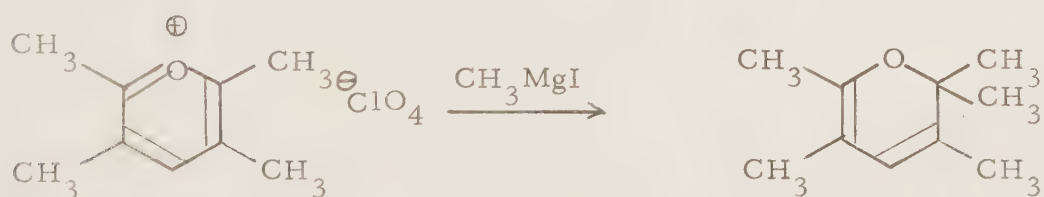
Spectre IR : $\nu(C=O) = 1710 \text{ cm}^{-1}, \nu(C=C) = 1635 \text{ cm}^{-1} \text{ et } 1570 \text{ cm}^{-1},$
 $\nu(C-O-C) = 1105 \text{ cm}^{-1}.$

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau II.

DEUXIEME CHAPITRE

ACTION DE L'IODURE DE METHYL MAGNESIUM SUR LES
TRIMETHYL-3, 5, 6, DIMETHYL-5, 6 PHENYL-3 ET DIMETHYL-5, 6
PYRONES-2 1a, 1b et 1c. OBTENTION DE 2H-PYRANNES NON
SUBSTITUES EN 4.

L'obtention par ROYER (23) du 2H-pentaméthyl-2, 2, 3, 5, 6 py-
ranne par action de l'iodure de méthylmagnésium sur le



perchlorate de tétraméthyl-2, 3, 5, 6 pyrylium, indique que ce 2H-pyranne, non substitué en 4, peut être isolé. Nous nous sommes proposés d'examiner si l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur le triméthyl-3, 5, 6 pyrone-2 1a permet d'isoler ce 2H-pyranne, bien que cette pyrone-2 ne possède pas de substituant en 4.

Nous avons de même engagé l'iodure de méthylmagnésium avec la diméthyl-5,6 phényl-3 pyrone-2 1b. L'influence des substituants en 3

et 5 est confirmée par le comportement de la diméthyl-5,6 pyrone-2 1c qui, à substitution égale par ailleurs, possède un atome d'hydrogène sur la position 3.

I - RESULTATS DES CONDENSATIONS.

Ces différentes réactions sont réalisées en additionnant toujours la pyrone-2 dans un excès d'iodure de méthylmagnésium (trois moles pour un mole de pyrone) en solution dans l'éther anhydre (addition dite normale).

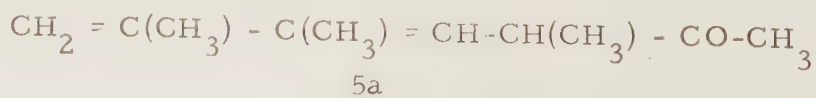
Les différents processus réactionnels sont rassemblés dans les schémas 1 et 2 ; les résultats sont rassemblés dans le tableau III.

TABLEAU III

Pyrones-2 engagées	Rdt molaire	cétol <u>3</u> %	diénone <u>5</u> %	diénone <u>6</u> %	2H-pyranne <u>7</u> %	dihydropyrone <u>8</u> %	non identifiés %
<u>1a</u>	91 %	<u>3a</u> 61	<u>5a</u> 5	<u>6a</u> 11	<u>7a</u> 13	0	10
<u>1b</u>	86 %	<u>3-2b</u> 44	<u>(5-2b + 6-2b)</u> 4		<u>7-2b</u> 13	<u>8b</u> (cis+trans) 23	16
<u>1c</u>	70 %	<u>3-2c</u> 70	<u>5-2c</u> 5	<u>6-2c</u> 9	0	0	16
Les pourcentages indiqués, donnés par la CPV, sont les pourcentages dans le mélange.							

1) Identification des produits issus de la triméthyl-3,5,6 pyrone-2 1a

Dans cet essai, l'ion mésomère 2a est symétrique et les attaques équivalentes, en 1-2, de la seconde molécule de réactif de GRIGNARD sur les carbonyles des distributions électroniques 2-1 et 2-2 conduisent à des produits identiques. Les structures des composés isolés ont été déterminées par l'analyse centésimale et les méthodes spectroscopiques sans problème particulier (le cétole 3-1a identique au cétole 3-2a devient le cétole 3a, pour les autres composés formés la terminologie utilisée est la même). On remarque la présence d'un composé non isolé jusqu'ici dans ce type de réaction, la diénone déconjuguée 5a :



Les diénones homologues issues des pyrones 1b et 1c seront également isolées.

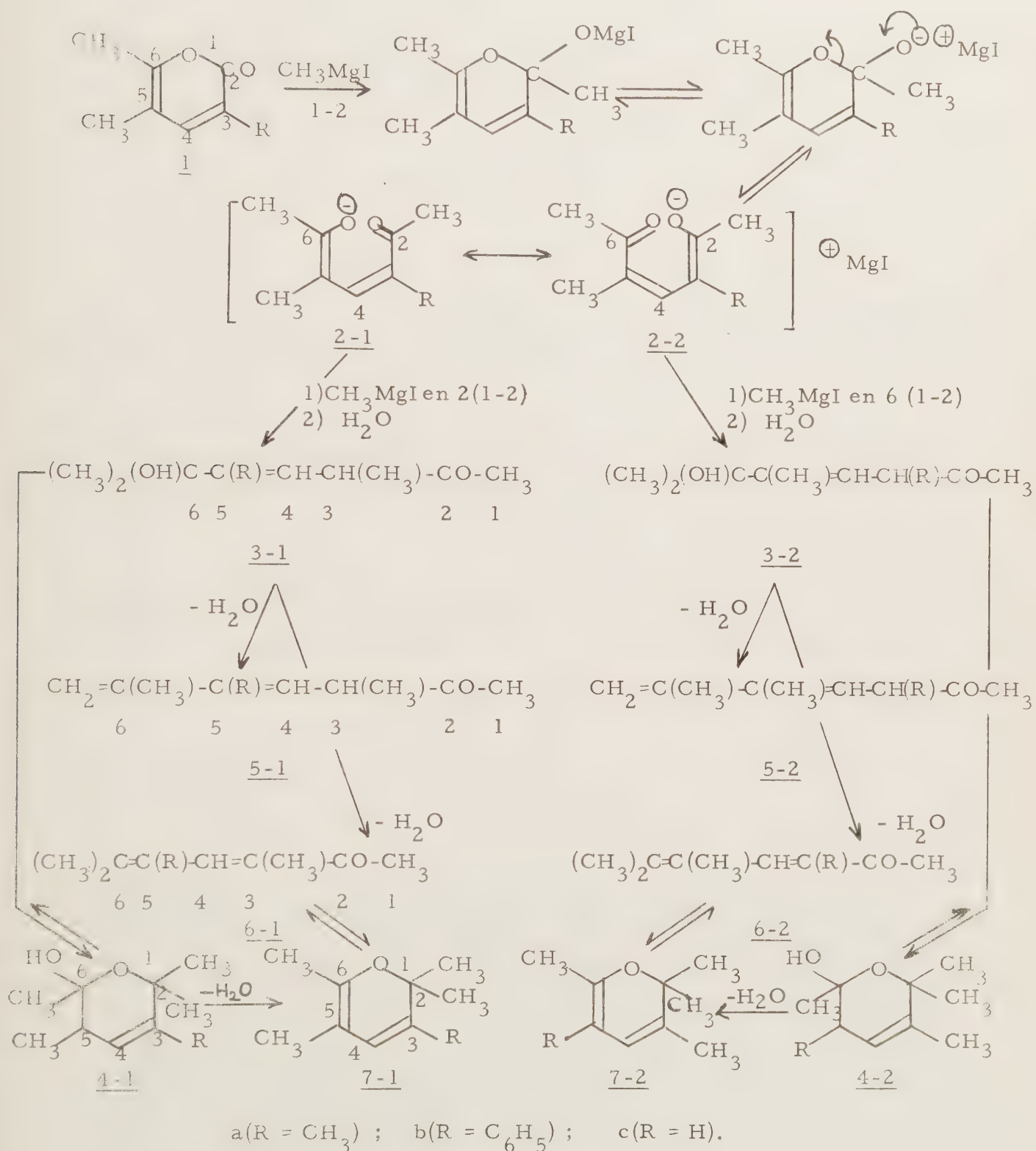


Schéma 1

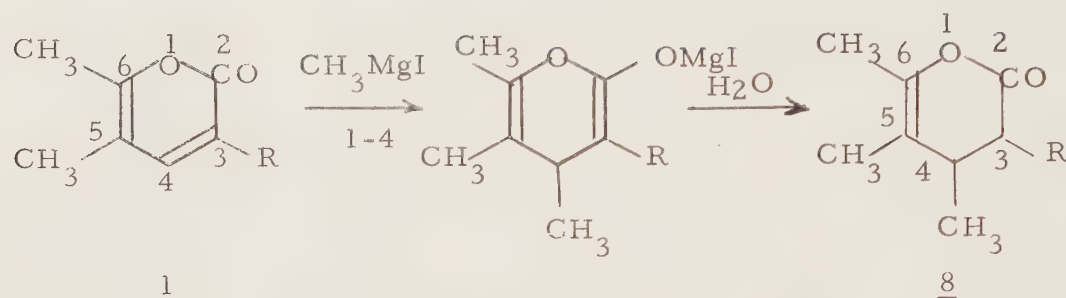
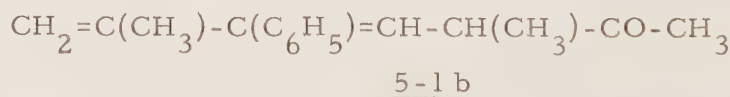
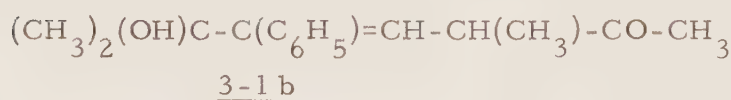


Schéma 2

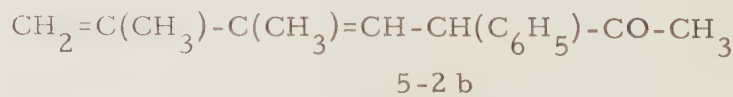
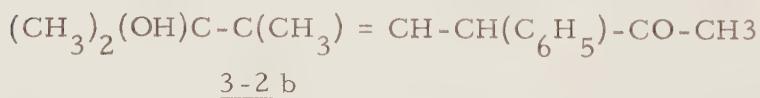
2) Identification des produits issus de la diméthyl-5,6 phényl-3 pyrone-2 1 b .

Dans ce second essai, nous sommes amenés à envisager pour chaque produit formé, par addition 1-2 sur l'ion mésomère 2b, deux structures isomères correspondant à une substitution qui est fonction de la distribution électronique 2-1 ou 2-2 de l'ion mésomère impliquée dans la suite de la réaction.

Ainsi pour le cétole 3 et la diénone déconjuguée 5, les structures correspondant à la voie d'évolution 2-1 doivent présenter en RMN un méthyle aliphatique couplé à un proton vicinal ($J \approx 7 \text{ Hz}$) :

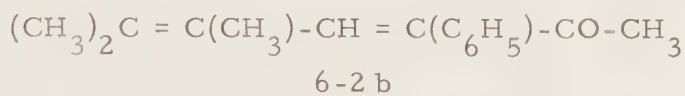
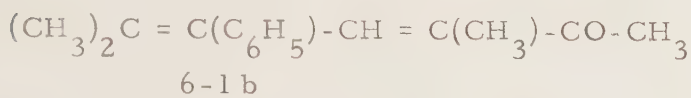


L'absence de ce signal caractéristique, vers les champs forts, dans les spectres de RMN des produits isolés permet de retenir les structures 3-2 b et 5-2 b issues de la voie d'évolution 2-2 :



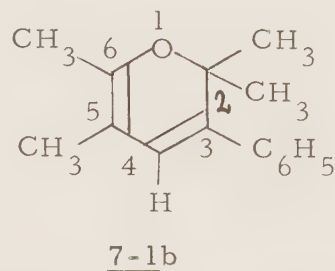
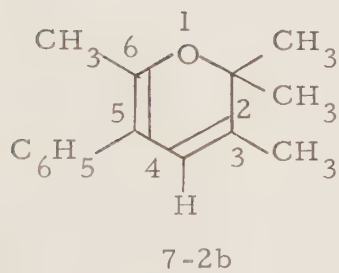
Les spectres IR et RMN sont en accord avec la présence, dans ces molécules, d'un groupe carbonyle non conjugué à la double liaison.

Pour la diénone conjuguée 6, les méthodes d'analyse spectroscopique ne permettent pas de choisir sans ambiguïté entre l'une ou l'autre des structures isomères 6-1b et 6-2b :



Mais l'identité de la diénone isolée avec celle obtenue d'une part par traitement thermique du cétole 3-2b (tableau VI) et d'autre part par traitement acide à température élevée du 2H-pyrane 7-2b implique du fait de ces filiations la structure 6-2b.

Ce sont des études RMN et UV qui ont permis de retenir pour le 2H-pyrane 7 la structure 7-2b.



L'irradiation du proton en 4 doit supprimer le couplage allylique ($J=1,6$ Hz) observé entre ce proton et le méthyle éthylénique le plus blindé, en 3, qui doit acquérir une structure fine plus simple et identique à celle du méthyle en 6, le plus déblindé; c'est ce que confirme l'expérience. La structure isomère 7-1b n'est pas en accord avec la valeur de $1,6$ Hz de la constante de couplage entre le proton en 4 et le méthyle éthylénique le plus blindé, en 5 dans cette molécule, qui n'est pas porté par la même double liaison; la valeur de $J_{\text{H}(4), \text{CH}_3(5)}$ attendue dans ce cas doit être sinon nulle du moins beaucoup plus faible que celle trouvée.

TABLEAU IV

Spectres de RMN des cétoles 3a, 3-2b et 3-2c.Solvant: C Cl_4 neutre.

6 5 4 3 2 1

cétols	$\text{CH}_3(1)$	R(3)	H(3)	H(4)	$\text{CH}_3(5)$	$2\text{CH}_3(6)$	OH(6)
<u>3a</u>	2,05 s	CH_3 1,12 d $J_{\text{CH}_3, \text{H}(3)} = 6,8 \text{ Hz}$	De 3 à 3,6 d.q. $J_{\text{H}, \text{H}(4)} = 9,6 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}, \text{CH}_3(3)} = 6,8 \text{ Hz}$	5,4 d.q $J_{\text{H}, \text{H}(3)} = 9,6 \text{ Hz}$ $J = 1,3 \text{ Hz}$	1,72 d $J_{\text{CH}_3, \text{H}(4)} = 1,3 \text{ Hz}$	1,28 s	3,2 déplacé par D_2O
<u>3-2b</u>	1,97 s	C_6H_5 7,15	4,4 d $J_{\text{H}, \text{H}(4)} = 9 \text{ Hz}$	5,95 d.q $J_{\text{H}, \text{H}(3)} = 9 \text{ Hz}$ $4_J = 1,2 \text{ Hz}$	1,63 d $J_{\text{CH}_3, \text{H}(4)} = 1,2 \text{ Hz}$	1,25 s	3,2
<u>3-2c</u>	2,09 s	H 3,07 d $J_{\text{CH}_2, \text{H}(4)} = 7,4 \text{ Hz}$	3,07 d $J_{\text{CH}_2, \text{H}(4)} = 7,4 \text{ Hz}$	5,6 t.q $J_{\text{H}, \text{CH}_2(3)} = 7,4 \text{ Hz}$ $J_{\text{H}, \text{CH}_3(5)} = 1,3 \text{ Hz}$	1,62 d $J_{\text{CH}_3, \text{H}(4)} = 1,3 \text{ Hz}$	1,25 s	3,55

TABLEAU V

Spectres de RMN des diénones 6a, 6-2b et 6-2c.Solvant : C Cl₄.

6 5 4 3 2 1

Diénones	CH ₃ (1)	R(3)	H(4)	CH ₃ (5)	2 CH ₃ (6)
<u>6a</u>	2,25 s	CH ₃ il sort avec les CH ₃ en 5 et 6	7 m	1,63 m pour deux méthyles 1,77 m pour deux méthyles	
<u>6-2b</u>	2,12 s	C ₆ H ₅ 7,15	7,45 m	1,28 m	1,70 m 1,80 m
<u>6-2c</u>	2,15 s	H 5,94 d J _{H,H(4)} =15,6 Hz	7,55 d J _{H,H(3)} =15,6 Hz		1,78 m 1,88 m 1,97 m

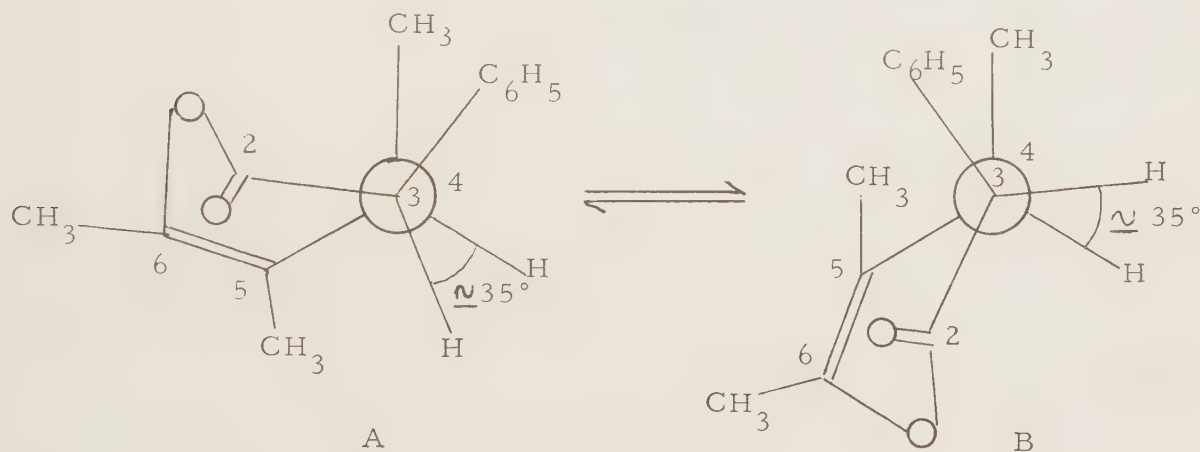
TABLEAU VI

Déshydratation des cétoles 3a, 3-2b et 3-2c

Cétoles	Conditions opératoires	Composition(%) en mélange réactionnel (CPV)			
		dienone <u>5</u> %	dienone <u>6</u> %	2H-pyranne <u>7</u> %	non identifiés %
<u>3 a</u>	Dés. thermique I_2	<u>5a</u> 48 <u>5a</u> 100	<u>6a</u> 37	<u>7a</u> 8	7
<u>3-2b</u>	thermique I_2	(<u>5-2b</u> + <u>6-2b</u>) 40 <u>5-2b</u> 100		<u>7-2b</u> 41	19
<u>3-2c</u>	thermique I_2	<u>5-2c</u> 5	<u>6-2c</u> 91 <u>6-2c</u> 100		4

En UV, on note une bande à 286 nm ($\epsilon = 6900$) qui ne peut s'expliquer par la structure 7-1b. Rappelons que l'absorption de base du noyau 2H-pyrannique est à 283 nm ($\epsilon = 4000$). La structure 7-1b devrait présenter un spectre théorique dans lequel la conjugaison du noyau aromatique au système conjugué du cycle pyranique entraînerait des effets bathochrome et hyperchrome plus marqués pour le chromophore 2H-pyranne que ceux observés. Le 2H-triméthyl-2,2,4 phényl-6 pyranne où le groupe phényle est conjugué au système conjugué du noyau pyranique, présente un maximum d'absorption à 325 nm ($\epsilon = 7500$) (5).

Comme autres produits issus de la pyrone 1b, il se forme aussi 23% de dihydropyrone 8b cis (8%) et trans (15%) qui ont pu être isolées. Chaque isomère peut se présenter sous deux conformations A et B ;

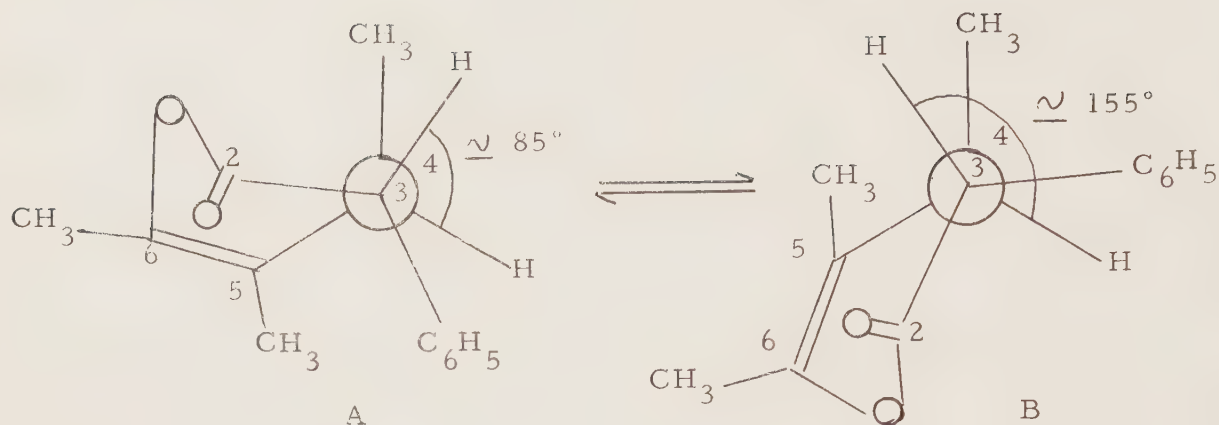


Dihydropyrone 8b cis

KARPLUS (24) a déterminé les valeurs théoriques des constantes de couplage des hydrogènes vicinaux dans les molécules du type de l'éthane en fonction de l'angle dièdre formé par les liaisons C-H et la liaison C-C ; on trouverait :



La valeur observée pour $J\text{H}(3), \text{H}(4)$ est de 6 Hz.



Dihydropyrone 8b trans

conformère A :	$\text{H}_3 \text{---} \text{H}_4 \approx 85^\circ$	JH(3), H(4) ≈ 0 Hz.
conformère B :	$\text{H}_3 \text{---} \text{H}_4 \approx 155^\circ$	JH(3), H(4) ≈ 9 Hz.

La valeur observée pour JH(3), H(4) est de 3,2 Hz; la comparaison de cette valeur à celles des constantes de couplage calculées selon KARPLUS permet d'estimer, dans ce cas, les pourcentages des conformères A (65%) et B (35%) dans le mélange.

Le méthyle en 4 de la forme cis sort à un champ plus fort que celui de la forme trans, ceci est lié et en accord avec les positions relatives des substituants méthyle et phényle des deux isomères dans l'espace.

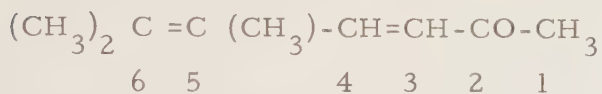
Dans cet essai, tous les produits isolés, autres que les dihydropyrones 8b cis et trans, proviennent d'une addition de type 1-2 sur la pyrone de départ, suivie d'une attaque de la seconde molécule de réactif de GRIGNARD sur le carbone 6 de l'ion mésomère 2b (voie d'évolution 2-2).

3) Identification des produits issus de la diméthyl-5,6 pyrone-2 1c.

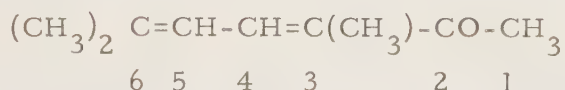
Dans cet essai également, l'ion mésomère 2c étant dissymétrique, il est possible, suivant la distribution électronique impliquée dans la suite de la réaction, d'envisager pour chaque produit formé deux isomères de position des substituants.

Les remarques faites précédemment au sujet du cétol 3 et de la diénone déconjuguée 5, issus de la pyrone 1b, sont également applicables, ici, à leurs homologues et les structures 3-2c et 5-2c seront retenues pour ces produits.

Pour la diénone conjuguée 6 isolée dans cet essai, la valeur de 15,6 Hz de la constante de couplage (tableau V) entre les deux protons éthyléniques de la molécule, valeur caractéristique d'un couplage vinylique trans, permet d'écarter la structure 6-1c dans laquelle ces protons ne sont pas portés par la même double liaison,



6-2c



6-1c

dans ce cas une valeur de 10 à 13 Hz est normalement attendue pour $J_{\text{H}(4), \text{H}(5)}$; l'identité de la diénone isolée avec celle obtenue par déshydratation du cétol 3-2c (tableau VI), confirme la structure 6-2c retenue.

Les produits isolés dans cet essai proviennent exclusivement d'une addition de type 1-2 sur la pyrone de départ, suivie d'une attaque de la seconde molécule de réactif de GRIGNARD sur le carbone 6 de l'ion mésomère 2c (voie d'évolution 2-2).

II - DISCUSSION DES RESULTATS.

On peut dégager des essais effectués sur les pyrones 1a, 1b et 1c un certain nombre d'observations inédites et importantes :

1) Le 2H-pentaméthyl-2, 2, 3, 5, 6 pyranne 7a obtenu par ROYER (23) l'est également dans ce cas, l'homologue 7-2b est également obtenu, donc seule la stabilité propre des cycles 2H-pyranniques substitués ou non en 4 intervient dans le déroulement de la réaction.

2) L'essai effectué avec la diméthyl-5,6 pyrone-2 1c, qui ne conduit qu'à des composés linéaires, suggère que la stabilité des cycles 2H-pyranniques 7, substitués au minimum sur les positions 2, 2, 6 mais non substitués en 4, est considérablement accrue par la présence de substituants à la fois sur les positions 3 et 5 de ces cycles.

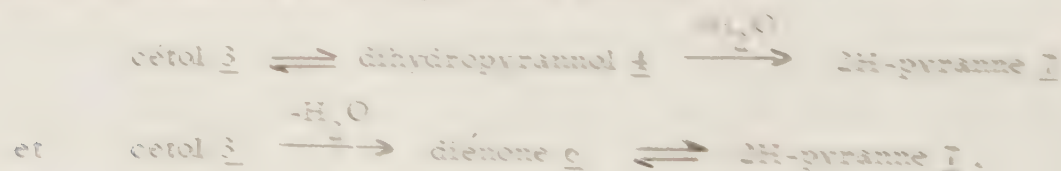
3) Dans le cas des pyrones 1a et 1b, on observe pour la première fois la dualité diénone 6 - 2H-pyranne 7, mais cette dualité de structure n'est pas observée au niveau des produits hydroxylés précurseurs : cétol 3 et dihydropyrannol 4, seul le cétol 3 est isolé dans ces deux essais. Deux hypothèses peuvent être formulées:

- il ne se forme pas de dihydropyrannols 4a et 4-2b. Nous avons assez peu d'informations sur les facteurs régissant la tautomerie cétol $\rightleftharpoons$ dihydropyrannol: à l'examen des travaux précédemment effectués sur l'action des organomagnésiens sur les pyrones-2 (3, 4), on constate que l'équilibre $3 \rightleftharpoons 4$ est nettement influencé par le nombre et la position des substituants, un substituant en position 4 sur ces réactifs oriente toujours l'équilibre vers la formation du dihydropyrannol 4, le cétol 3 étant obtenu dans tous les autres cas de substitution: les résultats obtenus ici confirment cette observation. Pour que la cyclisation du cétol en dihydropyrannol puisse intervenir, il faut d'une part que la stéréochimie au niveau de la double liaison en 4-5 soit cis, et d'autre part que les groupes fonctionnels $>C=O$ et $-OH$ puissent se lier dans le cas d'une stéréochimie cis convenable. L'examen de la configuration des cétoles isolés jusqu'ici est à l'étude (25). Pour notre part, la configuration des cétoles 3a, 3-2b et 3-2c n'a pu être fixée avec certitude: nous reviendrons sur cette question dans le troisième paragraphe de ce chapitre.

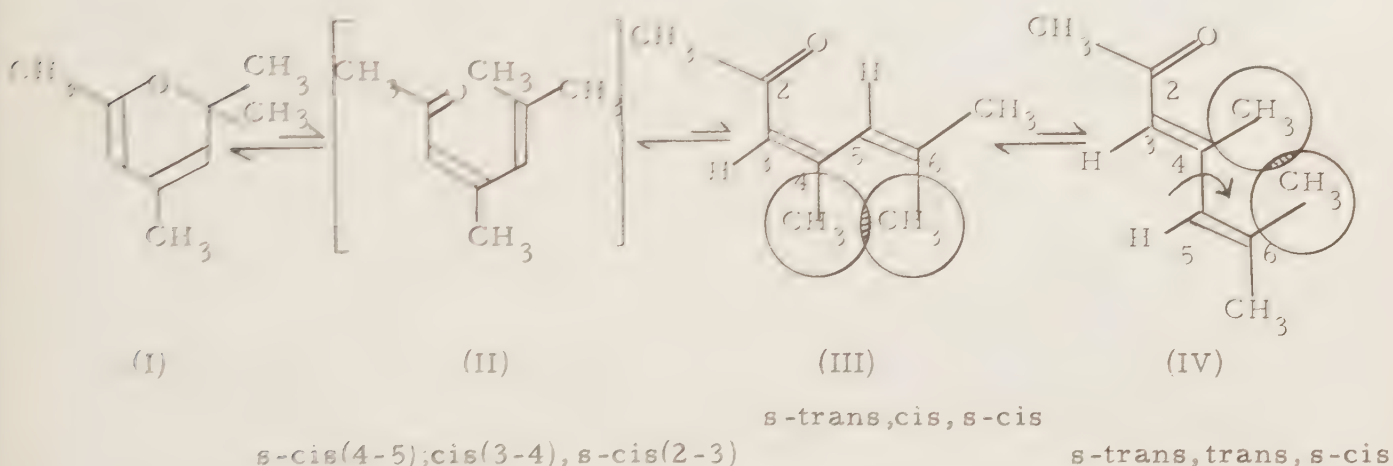
- Seconde hypothèse : il se forme les dihydropyrannols 4a et 4-2b à partir des cétoles cis correspondants, mais très instables ils se déshydratent spontanément en 2H-pyranne. Il faut remarquer cependant qu, jusqu'ici, les dihydropyrannols formés par action des organomagnésiens sur les pyrones-2 ont pu être isolés et identifiés, quoique facilement déshydratables en 2H-pyranne.

4) Nous avons mentionné (tableau VI¹) que la déshydratation des cétoles 3a et 3-2b peut conduire dans certaines conditions aux 2H-pyranne 7a et 7-2b à côté des diénones de structures 6 et 6. Le problème est le suivant: nous savons que le cétol conduit au dihydropyrannol, que le cétol se déshydrate en diénones et le dihydropyrannol en 2H-pyranne, mais dans les conditions de la réaction des magnésiens sur les pyrones-2, la diénone 6 peut-elle conduire au 2H-pyranne 7 ?

Cela revient à admettre une compétition entre deux réactions pour la formation des 2H-pyranne stables :



Les conditions de l'équilibre entre les 2H-pyranes 7 et les diénones conjuguées 6 ont été étudiées (7) en fonction des gênes stériques apportées à la diénone par les substituants. Il apparaît que l'augmentation du nombre des substituants déstabilise la diénone, en particulier la présence d'un substituant en 4 sur ces réactifs déplace l'équilibre vers la forme pyranique : ce sont les interactions entre les substituants en 4 et 6 sur les diénones de stéréochimie (III) ou (IV) qui déstabilisent fortement ces formes coplanaires au profit du 2H-pyranne(I) où ces interactions ne se développent plus.



L'interaction $\text{CH}_3(4) - \text{CH}_3(6)$ dans la diméthyl-4,6 heptadiène-3,5 one-2 (IV) peut diminuer sensiblement par torsion du système conjugué, c'est ce qui est observé en examinant le spectre UV de cette molécule (2, 7).

Les diénones 6a, 6-2b et 6-2c isolées dans nos essais possèdent la stéréochimie (IV). En effet les déplacements chimiques importants des protons éthyléniques en 4 dans ces composés (tableau V) ne peuvent s'interpréter que par une grande proximité du groupe carbonyle en 2, donc en adoptant pour ces diénones une structure trans de la liaison éthylénique en 3-4 et s-cis de la liaison unissant les carbones 2 et 3. Dans le cas de la diénone 6-2c, la configuration trans de la double liaison en 3-4 est corroborée par la valeur de 15,6 Hz de $J_{\text{H}(3), \text{H}(4)}$.

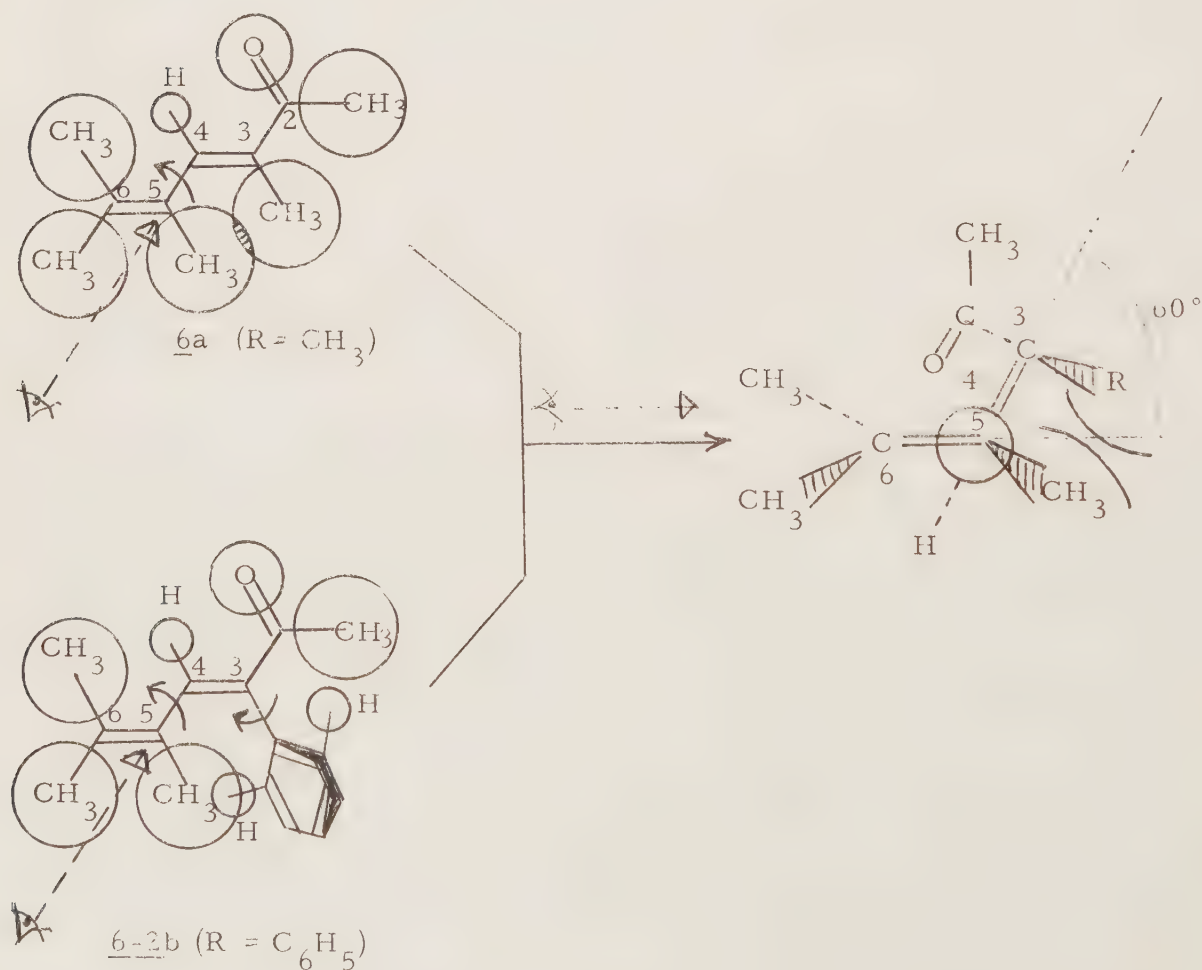
En UV (tableau VII), les coefficients d'extinction moléculaire relativement faibles des bandes à 283 nm (diénone 6a) et à 301 nm (diénone 6-2b) et la présence de secondes bandes d'absorption à 227 nm (diénone 6a) et à 230 nm (diénone 6-2b) traduisent un manque de planéité de s

Au sujet de la structure des diénones conjuguées et de l'équilibre diénone $\rightleftharpoons$ 2H-pyranne, voir également la référence 47.

TABLEAU VII

Et OH	<u>6a</u>	<u>6-2b</u>	<u>6-2c</u>
λ_{max} (Å)	227 ($\approx$ 12 000)	230 (9 500)	
ϵ_{max}	283 ($\approx$ 6 000)	301 (11 500)	295 (23 500)

systèmes conjugués en rapport avec la gêne stérique introduite par les substituants en 3 et 5 ; en effet la déconjugaison du système éthylénique entraîne les effets hypsochrome et hypochrome observés et la création de chromophores partiels- voir à ce sujet BRAUDE (26). L'examen des modèles moléculaires (modèles Compact et Framework) montre que s'il est possible que le système $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ soit plan et en position s-cis, il est par contre impossible de placer la seconde double liaison dans ce plan :



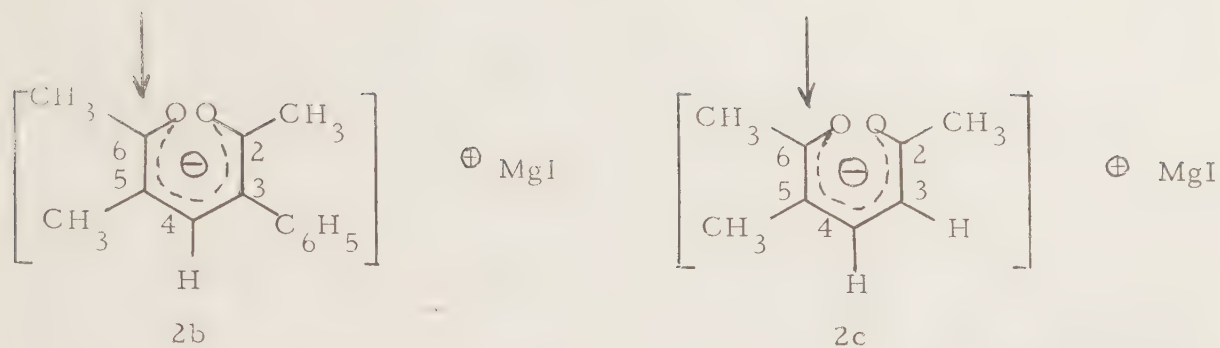
plus négligeable par rapport à $H(3)-CH_3(5)$ et se traduit par un léger gau-chissement de la diénone, le 2H-pyranne correspondant n'est pas isolé ce-pendant.

Des essais d'isomérisation effectués sur les diénones trans 6a et 6-2b isolées ont permis de montrer que ces composés ne s'isomérisent pas en milieu neutre ou acide à température ordinaire, en 2H-pyrannes 7a et 7-2b ; on interprètera ces faits par une impossibilité d'isomérisation diénone trans $\rightarrow$ diénone cis dans ces conditions, de préférence à une impossibilité de cyclisation diénone cis $\rightarrow$ 2H-pyranne. Le passa-ge diénones trans 6a et 6-2b $\rightarrow$ 2H-pyrannes 7a et 7-2b est réalisé par chauffage (160°) des diénones isolées, en solution dans du dioxanne acidifié par l'acide chlorhydrique ($[HCl] \simeq 6.10^{-3}$ mole/litre).

Dans les conditions de la réaction de l'iodure de méthylmagné-sium sur les pyrones 1a et 1b, il est permis de penser que les diénones cis nécessaires à la formation des 2H-pyrannes 7a et 7-2b sont formées au cours de la déshydratation des cétoles 3a et 3-2b ; la déshydratation en 1-4 de ces composés hydroxylés, qui entraîne une perte de stéréochimie, peut théoriquement conduire aux diénones 6 correspondantes de configurations cis et trans, les formes cis s'isomérisant dans le milieu en produits plus stables : les diénones trans et surtout les 2H-pyrannes. Tout ceci est très spéculatif et étant donné la nature de nos expériences il est difficile d'aller plus avant dans l'interprétation du passage cétole 3 $\rightarrow$ 2H-pyranne 7.

5) A l'examen du tableau des résultats (tableau III), on peut re-marquer que seule la diméthyl-5,6 phényl-3 pyrone-2 1b conduit à la for-mation de dihydro-3,4 pyrone-2 8b. Il se peut, dans le cas de cette pre-mière attaque en 1-4 du réactif de GRIGNARD sur le carbonyle de la py-rone de départ, que l'existence d'un complexe de coordinence (voir l'in-troduction) entre la pyrone-2 et l'organomagnésien gêne l'attaque en 2 et cette gêne serait plus importante pour la pyrone 1b que pour les triméthyl-3,5,6 pyrone-2 1a et diméthyl-5,6 pyrone-2 1c. C'est une explication plausible dans la mesure où la position 2 de la pyrone n'est pas plus en-combrée que la position 4.

6) L'examen des substituants des produits issus des pyrones 1b et 1c indique, dans ces deux essais, une addition préférentielle du réactif de GRIGNARD sur les carbones 6 des ions mésomères 2b et 2c :

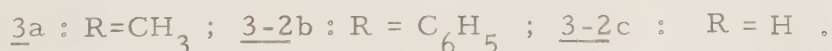
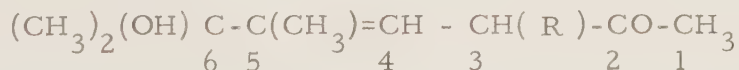


Pour l'intermédiaire 2b il est permis de penser que c'est le groupe phényle en 3 qui, par la gêne apportée à l'approche du réactif, va orienter l'attaque de la seconde molécule de réactif de GRIGNARD sur le carbone 6 de l'ion mésomère d'accès plus facile. Mais les résultats obtenus avec la pyrone 1c, où l'intermédiaire 2c ne porte pas de substituant en position 3, nous amènent à penser que l'attaque de l'ion mésomère n'est peut-être plus uniquement déterminée par des facteurs stériques comme il a été avancé jusqu'ici (3, 5, 6).

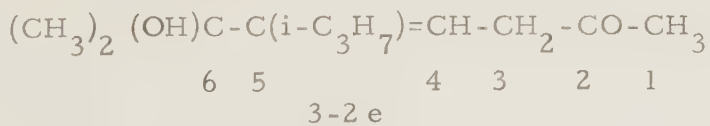
C'est pourquoi nous avons entrepris dans le chapitre suivant d'autres essais visant à préciser l'influence de la structure de l'ion mésomère sur l'orientation de l'addition du magnésien sur cet intermédiaire.

III - APPROCHE DE L'ETUDE DE LA STEREOCHIMIE DES CETOLS 3a, 3-2b et 3-2c.

La connaissance de la stéréochimie des cétoles isolés devrait permettre de savoir si l'impossibilité de ces composés à se cycliser en dihydropyrannols est due à la géométrie de la molécule, cas d'une configuration trans de la double liaison en 4-5, ou bien à l'incapacité des groupes fonctionnels $>\text{C}=\text{O}$ et $-\bar{\text{O}}-\text{H}$ à former un pont dans le cas d'une configuration cis convenable.

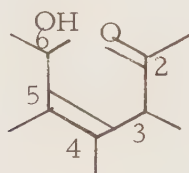


Nous inclurons à ces composés l'hydroxy--6 isopropyl-5 méthyl-6 heptène-4 one-2, obtenu par action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'isopropyl-5 méthyl-6 pyrone-2 1e (voir le troisième chapitre) :



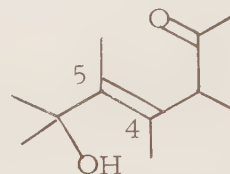
La double liaison de ces cétoles est trisubstituée et les valeurs de $J_{H(4),CH_3(5)}$ allyliques : 1,3 Hz (cétole 3a), 1,2 Hz (cétole 3-2b), 1,3 Hz (cétole 3-2c) et de $J_{H(4),i-C_4H_9(5)} = 1,2$ Hz (cétole 3-2e) ne permettent pas d'en déduire la configuration des doubles liaisons correspondantes, ne connaissant pas les valeurs de J , propres aux isomères cis et trans de chaque cétole.

Devant les incertitudes où nous laissait la RMN, nous avons recherché par études IR des cétoles en solution dans le tétrachlorure de carbone, à des concentrations diverses, la présence ou non de liaisons hydrogènes intramoléculaires :



cis

et



trans

L'étude des composés cis et trans à l'aide de modèles moléculaires montre que seul le cétole cis présente ses groupements $>C=O$ et $-OH$ dans des positions telles qu'il puisse y avoir entre ceux-ci une liaison hydrogène intramoléculaire.

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer 225 ; les résultats sont rassemblés dans le tableau VIII.

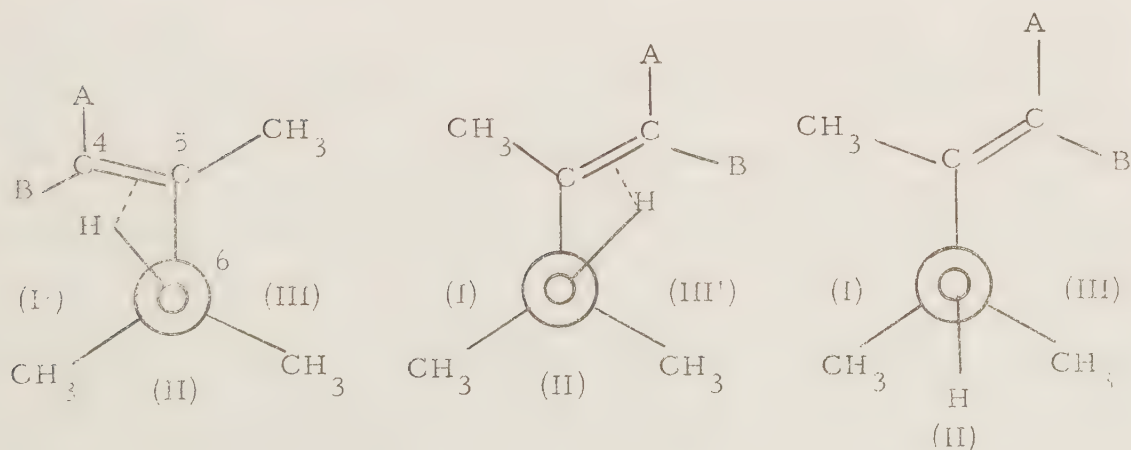
On n'observe pas de bandes correspondant à des OH liés intramoléculairement. Mais on peut remarquer d'une part que les bandes $\nu(OH)$ libres sont dissymétriques et possèdent toutes un épaulement situé vers les hautes fréquences et d'autre part que les bandes $\nu(C=O)$ sont très larges, voir dédoublées pour les cétoles 3a, 3-2b et 3-2e.

Les alcools tertiaires α, β -éthyléniques présentent une bande à $3618 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ dont la dissymétrie est souvent très accentuée par rapport aux alcools saturés; on admet généralement que cette dissymétrie de la bande $\nu(OH)$ libre est due à l'existence d'isomères rotationnels, la plus basse fréquence étant attribuée à la vibration de l'isomère stabilisé par l'attraction interne OH-électrons π qui affaiblit la liaison O-H (27).

Il paraît séduisant de retenir cette hypothèse dans un essai d'interprétation de nos spectres.

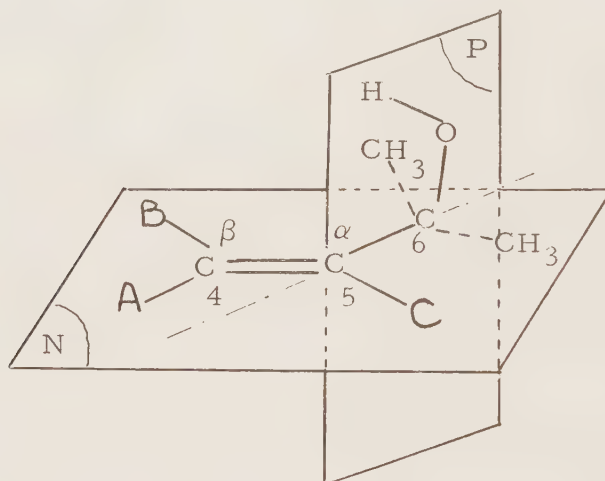
TABLEAU VIII

cétols <u>3</u>	Concentration mole/litre	ν (OH) libre. cm^{-1}	ν (OH) lié. cm^{-1}	ν (C=O) cm^{-1}
<u>3a</u>	$1 \cdot 10^{-2}$	{ 3620 épaulement 3609		1718 1708
<u>3-2b</u>	$1 \cdot 10^{-2}$	{ 3618 épaulement 3606	3470	1718 1709
	$2,5 \cdot 10^{-3}$	idem		
<u>3-2c</u>	$1 \cdot 10^{-2}$	{ 3620 épaulement 3608	3480	1716 bande très large
	$5 \cdot 10^{-3}$	idem	3480, plus faible	
	$2,5 \cdot 10^{-3}$	idem		
<u>3-2e</u>	$1 \cdot 10^{-2}$	{ 3617 épaulement 3609	3480	1723 1714
	$5 \cdot 10^{-3}$	idem	3480, plus faible	
	$2,5 \cdot 10^{-3}$	idem		



En effet l'hydrogène fonctionnel de l'un ou l'autre des isomères de rotation (I) ou (III) peut se trouver dans le voisinage immédiat de la double liaison et prendre part à l'interaction interne OH-électrons π , de sorte que leur fréquence de vibration diminue et que leur proportion à l'équilibre augmente, ce que peut traduire l'apparition des bandes vers $3606-3609\text{ cm}^{-1}$, attribuables aux conformères "liés" (I') et (III') ; la bande (épaulement) vers $3617-3620\text{ cm}^{-1}$ est attribuable au conformère (II), conformère de type C pur selon SCHLEYER (28).

L'examen de modèles moléculaires suggère que la position d'interaction maximale entre l'hydrogène fonctionnel et les électrons π correspond, en l'absence de substituants sur les carbones 4 et 5, à la présence du groupement OH dans le plan (P) passant par l'axe de la liaison $\text{C}_6(\text{OH})-\text{C}_5$ et perpendiculaire au plan nodal (N) de la liaison π (27) :



L'effet stérique des substituants en 4 et 5 joue un rôle important car il peut empêcher l'hydrogène fonctionnel de se rapprocher du plan des orbitales p de la double liaison (plan passant par l'axe de la liaison C_4-C_5 et perpendiculaire au plan (N)), limitant de ce fait l'interaction OH- π , l'empêchant même totalement dans les cas limites où l'enchaînement $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ devient coplanaire; l'importance de cet effet ne joue que si la double liaison est substituée sur la position α , ou surtout en position β -cis, par rapport à C-OH, (substituant $\text{B} \neq \text{H}$).

Cela signifie indirectement, dans la mesure où l'hypothèse d'une liaison OH- π peut être retenue pour interpréter nos résultats, que les cétoles étudiés ont probablement une configuration trans, c'est-à-dire que $\text{B}=\text{H}$ et $\text{A}=-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}-\text{CH}_3$, qui offre le minimum d'interaction entre le groupe B fixé en position β -cis et les méthyles du carbone porteur de l'OH fonctionnel.

Mais il faut être très prudent; les formes "liées" étant sensibles à la modification de la densité électronique au niveau du carbone 5, nous aurions désiré vérifier cette hypothèse en étudiant la variation de population des conformères en fonction de ce facteur, mais le manque de temps ne nous a pas permis de le faire et en absence de cette étude complémentaire nous ne nous permettrons pas de conclure en toute rigueur.

Au sujet du dédoublement de la bande ν (C=O), on peut invoquer également l'isomérisation rotationnelle; à notre connaissance, nous n'avons pas rencontré d'exemple semblable dans la littérature.

Il est difficile de penser que la dissymétrie de la bande ν (OH) libre et le dédoublement de la bande ν (C=O) soient imputables à la présence des deux cétoles cis et trans en mélange dans les échantillons étudiés, les spectres de RMN auraient certainement permis de déceler ce fait.

En définitive, si la stéréochimie des cétoles isolés dans nos essais n'a pu être fixée avec certitude, la configuration trans est cependant la plus attendue. CHAVANNE et DREUX (25) ont repris l'étude de la stéréochimie des cétoles formés dans ce type de réaction et en particulier ils étudient par spectroscopie IR le produit de réduction des cétoles (glycols) par le réactif de GRIGNARD et l'hydrure de lithium et d'aluminium.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LA TRIME- THYL-3, 5, 6 PYRONE-2 1a .

A la suspension dans 130 cm³ d'éther anhydre d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 5,23 g de magnésium et de 30,5 g (0,215 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 9 g (0,065 mole) de pyrone-2 1a en solution dans 70 cm³ d'éther anhydre, la température d'addition étant maintenue à -18°. On agite pendant 3 h encore vers 0° après la fin de l'addition, et on laisse reposer le milieu réactionnel une nuit au réfrigérateur. On hydrolyse ensuite sur un mélange de 130 g de glace et de 20 g de thiosulfate de sodium. Après extraction à l'éther et séchage sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite. On recueille ainsi 10,9 g d'un liquide qui, étudié par CPV, colonne de chromosorb W 60/80 (l = 1,50 m, d = 3 mm), imprégnée à 20% de graisse Apiezon M, température 80°, débit d'azote 1,8 l/h, est un mélange * des composés 7a (13%), 5a (5%), 6a (11%) et 3a (61%); indéterminé (10%) : un pic de T_R compris entre ceux des produits 7a et 5a ; Rdt molaire 91% .

L'isolement des divers composés autres que le céto 3a est réalisé par CPV préparative, colonne de chromosorb W 30/60 (l=2 m, d= 9 mm), imprégnée à 30% de graisse Apiezon N, températures: colonne 100°, injection 160°, débit d'azote 9 l/h.

Le cétoalcool 3a , se déshydratant dans les conditions de la CPV préparative, est isolé par CCM préparative sur plaque de silice activée (KIESELGEL H, MERCK), éluant : chloroforme-acétate d'éthyle(3/1), R_F = 0,40 .

Hydroxy-6 triméthyl-3, 5, 6 heptène-4 one-2 3a.

Liquide jaune visqueux (cristallise à froid).

(*) L'ordre mentionné pour les produits, dans les mélanges étudiés par CPV, correspond à l'ordre de sortie des pics correspondants, dans cette technique d'analyse.

Spectre de masse : pic moléculaire à 170 (0,9 %); $M/e = 152$ (11,2 %) .
pic dû à la perte d'eau (pic moléculaire du produit de déshydratation); $M/e = 43$, pic de base dû à l'ion $\text{CH}_3\text{-C} \equiv \text{O}^+$.

Spectre UV : aucune bande d'absorption dans le domaine 210-340 nm.

Spectre IR : ν (OH assoc. inter.) = 3450 cm^{-1} , ν (C=O) = 1712 cm^{-1} pour un carbonyle non conjugué- Voir également tableau VIII, page 51 .

Spectre RMN : Voir partie théorique, tableau IV, page 38 .

Déshydratation du cétol 3a .

- thermique : chauffé 2 h à 180° en tube scellé, le cétol 3a conduit à un mélange des composés 7a (8 %), 5a (48 %) et 6a (37 %); indéterminé (7 %) : un pic unique de T_R compris entre ceux des composés 7a et 5a . Ces pourcentages sont donnés par CPV, colonne de chromosorb W 60/80 (l = 2 m, d = 3 mm), imprégnée à 5 % de carbowax 20 M, température 70° , débit d'azote 1,8 l/h, l'ordre de distribution des pics est identique à celui observé sur les colonnes d'Apiezon M ou N .

- par l'iode : on chauffe à reflux pendant 4 h, 128 mg ($0,75 \cdot 10^{-3}$ mole) de cétol 3a en solution dans 4 cm^3 de benzène anhydre en présence d'un cristal d'iode. Après refroidissement, on traite le milieu avec du thiosulfate de sodium et lave plusieurs fois à l'eau. Après séchage, on évapore le benzène sous pression réduite et récupère un seul produit: la triméthyl-3,5,6 heptadiène-4,6 one-2 5a, identifiée par RMN et comparaison en CPV avec un échantillon authentique.

Triméthyl-3,5,6 heptadiène-4,6 one-2 5a

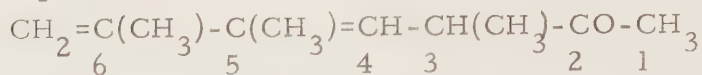
Liquide incolore.

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: Calc. % : C 78,89 H 10,59
79,00 10,57 .

Spectre UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 233,5\text{ nm}$ ($\epsilon = 18\,800$), épaulement à 240 nm.

Spectre IR : ν ($=\text{CH}_2$) = 3100 cm^{-1} , ν (C=O) = 1720 cm^{-1} pour un carbonyle non conjugué, ν (C=C) = 1638 cm^{-1} et 1608 cm^{-1} (faibles) et δ ($=\text{CH}_2$) = 890 cm^{-1} . La position des vibrations de déformations gauches des protons des groupes méthylènes a été étudiée par DAVIDSON (29), cet auteur cite pour la structure $\text{CH}_2=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ une position moyenne de $889 \pm 5\text{ cm}^{-1}$.

Spectre RMN : (C Cl₄), il présente a $\delta = 5,42.10^{-6}$ un doublet déquadruplé



pour le proton éthylénique en 4 couplé au proton en 3 (J H(4), H(3)=9,6 Hz) et aux protons du méthyle éthylénique en 5 (J H(4), CH₃(5) $\approx$ 1,2 Hz), à $\delta = 4,98.10^{-6}$ deux multiplets pour les protons du méthylène terminal non équivalents, à $\delta = 3,40.10^{-6}$ un octet pour le proton en 3 couplé avec le méthyle vicinal (J H (3), CH₃(3)= 6,8 Hz) et avec le proton en 4 (J H(3), H(4)= 9,6 Hz), à $\delta = 2,02.10^{-6}$ un singulet pour un méthyle d'un groupe acétyle, à $\delta = 1,87.10^{-6}$ un massif complexe pour deux méthyles éthyléniques en 5 et 6 et à $\delta = 1,12.10^{-6}$ un doublet pour le méthyle en 3 (J CH₃ (3), H(3) =6,8 Hz).

Triméthyl-3,5,6 heptadiene-3,5 one-2 6a.

Liquide jaune clair ; la fraction piégée en CPV préparative contient toujours un peu de méthylène dienone 5a (de 0 à 8%) .

Analyse : C₁₀H₁₆O : Calc. % : C 78,89 H 10,59
Tr. 78,50 10,30.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 227 \text{ nm}$ ($\epsilon \approx 12\,000$), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 283 \text{ nm}$ ($\epsilon \approx 6\,000$).

Spectre IR : ν (C=O) = 1680 cm⁻¹, ν (C=C) de 1640 à 1610 cm⁻¹
(bandes faibles).

Spectre RMN : Voir partie théorique, tableau V, page 39 .

Traitement acide de la diénone 6a .

On réalise une solution à 5% en poids de la diénone 6a dans du dioxanne acide (0,05 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N dans 100 cm³ de dioxanne). La solution est fractionnée en plusieurs échantillons qui sont introduits dans des tubes scellés et portés à l'étuve à 160°. On analyse les échantillons par CPV, colonne d'Apiezon M à 110°.

Durée en h	Indéterminé %	2H-pyranne <u>7a</u> %	dienone <u>5a</u> %	dienone <u>6a</u> %
Produit non en solution acide	0	0	8	92
24 h-H [⊕] - 25°	0	0	8	92
24 h-H [⊕] - 160°	5	9	6	80

2H-pentaméthyl-2,2,3,5,6 pyranne 7a .

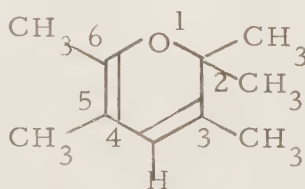
Liquide jaunâtre.

Analyse C₁₀H₁₆O : Calc. % : C 78,89 H 10,59
Tr. : 78,78 10,59 .

Spectre UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 284 \text{ nm}$ ($\epsilon = 4250$).

Spectre IR : ν (C=C) = 1680 cm⁻¹ et 1620 cm⁻¹, δ sym. (C-H)(gem-diméthyle) = 1380 cm⁻¹ et 1360 cm⁻¹, ν (C-O-C) de 1200 à 1150 cm⁻¹.

Spectre RMN : (C Cl₄ neutre), $\delta = 5,30 \cdot 10^{-6}$ un multiplet pour le proton



éthylénique en 4, δ de 1,69 à 1,60. 10⁻⁶ un massif pour les groupes méthyles en 3, 5 et 6 et $\delta = 1,20 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour le gem-diméthyle en 2.

Toutes ces données spectrales sont en accord avec ROYER (23).

II - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LA DIMETHYL-5,6 PHENYL-3 PYRONE-2 1b.

A la suspension dans 120 cm^3 d'éther anhydre d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 4,8 g de magnésium et de 28,1 g (0,198 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 12 g (0,06 mole) de pyrone-2 1b en solution dans 180 cm^3 de THF anhydre, la température d'addition étant maintenue à -30° . On agite pendant 3 h encore vers 0° après la fin de l'addition et laisse reposer le milieu réactionnel 48 h à température ambiante. Après traitement, on récupère 13,8 g d'un liquide brun visqueux qui, étudié par CPV, colonne de chromosorb W 80/100 ($l = 1,50 \text{ m}$, $d = 3 \text{ mm}$), imprégnée à 1,5% de Fluorosilicone oil, température 130° , débit d'azote 1,8 l/h, est un mélange des composés 7-2b (13%), 5-2b et 6-2b (4%), 8b trans (15%), 3-2b (44%) et 8b cis (8%); indéterminés (16%); Rdt molaire = 86%.

L'isolement des divers composés autres que le cétol 3-2b est réalisé par CPV préparative, colonne de chromosorb W 30/60 ($l = 6 \text{ m}$, $d = 9 \text{ mm}$), imprégnée à 30% de fluorosilicone oil, températures : colonne 160° , injection 210° , débit d'azote 9 l/h.

Le cétol 3-2b, se déshydratant dans les conditions de la CPV préparative, est isolé du brut réactionnel par CCM préparative sur plaque de silice activée, éluant : chloroforme-acétate d'éthyle (3/1), $R_F = 0,40$.

Hydroxy-6 diméthyl-5,6 phényl-3 heptène-4 one-2 3-2b.

Liquide jaune visqueux, odorant.

Spectre de masse : (70 et 35 eV), il y a déshydratation totale du cétol ; $M/e = 214$ (17,5%), pic de masse la plus élevée et dû à la perte d'une molécule d'eau; $M/e = 199$ (91%), pic dû aux ions $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{O}^+$ et $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}\equiv\text{O}^{+3}$; $M/e = 171$ (95%), pic dû à la perte d'un groupe acétyle; $M/e = 77$ (45,5%), pic dû à l'ion C_6H_5^+ ; $M/e = 43$, pic de base dû à l'ion $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{O}^+$.

Spectre UV : aucune bande d'absorption caractéristique dans le domaine 210-340 nm.

Spectre IR : ν (OH assoc.inter.) = 3440 cm^{-1} , ν (C=O) = 1710 cm^{-1} pour un carbonyle non conjugué ; voir également tableau VIII, page 51.

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau IV, page 38.

Déshydratation du cétole 3-2b.

- thermique : chauffé 2 h à 180° en tube scellé, le cétole 3-2b conduit à un mélange des composés 7-2b (41%), 5-2b et 6-2b (40%); indéterminés (19%) : deux pics de T_R inférieurs à celui du 2H-pyranne 7-2b. Ces pourcentages sont donnés par CPV, colonne de chromosorb W 60/80 (l = 1,50 m, d = 3 mm), imprégnés à 5% de silicone SE 30, température 120°, débit d'azote 1,8 l/h ; l'ordre de distribution des pics est identique à celui observé sur la colonne de fluorosilicone oil.

- par l'iode : on chauffe à reflux pendant 8 h 233 mg (10^{-3} mole) de cétole 3-2b en solution dans 6 cm³ de benzène anhydre en présence d'un cristal d'iode. Après traitement, on récupère un seul produit: la méthylène diénone 5-2b, identifiée par analyse spectroscopique et comparaison en CPV avec un échantillon authentique.

Diénones 5-2b et 6-2b.

En CPV, leurs T_R étant très voisins, on en a étudié :

a) le mélange, de composition variable avec la température d'injection (colonne 160°, injection 210°: diénone 5-2b (45-50%), diénone 6-2b (50-55%). Liquide rougeâtre qui contient toujours un peu de 2H-pyranne 7-2b (de 0 à 6%), ceci étant en relation avec les stabilités relatives de ces composés dans les conditions de la CPV préparative.

<u>Analyse</u>	C ₁₅ H ₁₈ O	: Calc. % :	C	84,07	H	8,47
		Tr.	:	83,89		8,49
				83,78		8,51.

b) des fractions enrichies en chacun des deux isomères 5-2b et 6-2b, par abaissement de la température de colonne (160° → 145°) et piégeages des parties de pic correspondantes (montée du pic pour le composé 5-2b et descente du pic pour 6-2b) :



Les fractions recueillies peuvent être considérées comme pures.

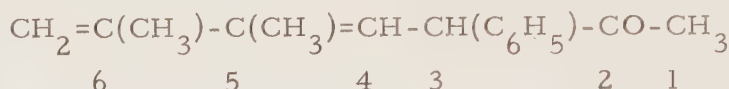
Diméthyl-5,6 phényl-3 heptadiene-4,6 one-2 5-2b.

Liquide.

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 234 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13\,900$).

Spectre IR: ν ($=\text{CH}_2$) = 3060 cm^{-1} , ν (C=O) = 1710 cm^{-1} pour un carbonyle non conjugué, ν (C=C) vers 1600 cm^{-1} (faible) pour un système de deux doubles liaisons conjuguées, δ ($=\text{CH}_2$) = 885 cm^{-1} .

Spectre RMN: (C Cl_4), $\delta = 7,2 \cdot 10^{-6}$ un massif pour cinq protons aromatiques,



$\delta = 6,08 \cdot 10^{-6}$ un doublet pour le proton en 4 couplé au proton en 3 ($J_{\text{H}(4)} = 9 \text{ Hz}$), chaque composante du doublet constitue un quadruplet résultant du couplage du proton en 4 avec le méthyle éthylénique en 5 ($J_{\text{H}(4)} = 1,2 \text{ Hz}$), $\delta = 4,93 \cdot 10^{-6}$ deux multiplets pour le méthylène terminal, $\delta = 4,52 \cdot 10^{-6}$ un doublet pour le proton en 3 situé dans le cône de débldage du phényle et couplé au proton en 4 ($J_{\text{H}(3)} = 9 \text{ Hz}$), $\delta = 2 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour le groupe acétyle et $\delta = 1,95 \cdot 10^{-6}$ et $1,78 \cdot 10^{-6}$ deux multiplets pour les méthyles éthyléniques.

Diméthyl-5,6 phényl-3 heptadiene-3,5 one-2 6-2b.

Liquide.

Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 230 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9\,500$), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 301 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11\,500$).

Spectre IR: ν (C=O) = 1670 cm^{-1} pour un carbonyle conjugué à une double liaison, ν (C=C) de 1590 à 1560 cm^{-1} (bandes faibles mal résolues).

Spectre RMN: voir partie théorique, tableau V, page 39.

Les études IR et RMN du mélange des deux diénones 5-2b (45%) et 6-2b (55%) ont été faites et les spectres obtenus sont le résultat de la superposition des spectres de chaque isomère, précédemment décrits.

Traitement acide à haute température du mélange des diénones 5-2b et 6-2b.

On réalise une solution à 10% en poids du mélange, obtenu par CPV préparative (colonne 160°, injection 210°), des diénones 5-2b et 6-2b dans du dioxanne acide (0,05 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N dans 100 cm³ de dioxanne). La solution est fractionnée en plusieurs échantillons qui sont introduits dans des tubes scellés et portés à l'étuve à 160°. On analyse les échantillons par CPV, colonne de SE 30 à 120°.

Durée en h	Indéterminé %	2H-pyranne 7-2b %	diénone 5-2b %	diénone 6-2b %
Produit non en solution acide	0	6	46	48
21h30-H ⁺ -25°	0	4	49	47
21h30-H ⁺ -160°	3	55	24	18

2H-tétraméthyl-2,2,3,6 phényl-5 pyranne 7-2b.

La fraction correspondante piégée en CPV préparative (colonne à 160°) contient environ 20% de produits plus légers, non identifiés, et un peu de diénone 6-2b (de 0 à 2%). Le 2H-pyranne 7-2b est purifié en effectuant une CPV préparative des fractions précédentes, la température de colonne abaissée à 135°.

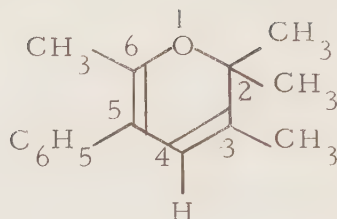
Liquide jaune clair .

Analyse C₁₅H₁₈O : Calc. % : C 84,07 H 8,47
Tr. : 83,96 8,10.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 222 \text{ nm } (\epsilon = 12\,400)$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 163 \text{ nm } (\epsilon = 7\,600)$,
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 286 \text{ nm } (\epsilon = 6\,900)$.

Spectre IR : ν (C=C)=1660 cm⁻¹ et 1610 cm⁻¹, δ (C-H)=1380 cm⁻¹ et 1360 cm⁻¹, vibrations symétriques pour le groupe gem-diméthyle en 2, ν (C-O-C) de 1200 à 1150 cm⁻¹.

Spectre RMN : (CCl_4 neutre)



$\delta=7,15 \cdot 10^{-6}$ un signal unique pour cinq protons aromatiques, $\delta=5,65 \cdot 10^{-6}$ un multiplet comprenant dix raies pour le proton en 4 couplé aux méthyles éthyléniques en 3 ($J \text{ H}(4), \text{CH}_3(3) = 1,6 \text{ Hz}$) et 6 ($J \text{ H}(4), \text{CH}_3(6) = 0,8 \text{ Hz}$), $\delta=1,80 \cdot 10^{-6}$ un multiplet pour le méthyle éthylénique en 6, $\delta=1,72 \cdot 10^{-6}$ un multiplet comprenant six raies pour le méthyle en 3 couplé au proton en 4 ($J \text{ CH}_3(3), \text{H}(4) = 1,6 \text{ Hz}$) et au méthyle en 6 ($J \text{ CH}_3(3), \text{CH}_3(6) = 0,8 \text{ Hz}$), et $\delta=1,31 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour deux méthyles d'un groupe gem-diméthyle en 2. L'irradiation du proton en 4 supprime les couplages de ce dernier avec les deux méthyles en 3 et 6 qui apparaissent alors sous forme de deux quadruplets ($J \text{ CH}_3(3), \text{CH}_3(6) = 0,8 \text{ Hz}$) et c'est le méthyle à $1,72 \cdot 10^{-6}$ qui voit sa structure fine se simplifier le plus.

Traitement acide à haute température du 2H-pyranne 7-2b.

On opère sur la fraction piégée à 160° (température de colonne) et on réalise une solution à 10% en poids de 2H-pyranne dans du dioxanne acide ($0,05 \text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 12 N dans 100 cm^3 de dioxanne). La solution est fractionnée en plusieurs échantillons qui sont introduits dans des tubes scellés et portés à l'étuve à 160° . On analyse les échantillons par CPV, colonne de SE 30 à 120° .

Durée en h.	Indéterminé %	2H-pyranne 7-2b %	diénone 5-2b %	diénone 6-2b %
Produit non en solution acide	24	74	0	2
6h30- H^+ - 160°	25	54	0	21
15h- H^+ - 160°	27	53	0	20

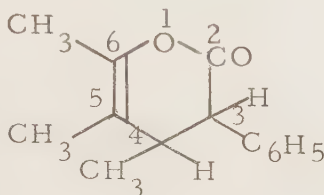
Triméthyl-4, 5, 6 phényl-3 dihydro-3, 4 pyrone-2 8b cis

Huile brune qui cristallise en un produit jaune sale qu'il nous a été impossible de purifier, la quantité de produit à notre disposition étant trop faible.

Analyse $C_{14}H_{16}O_2$: Calc. % : C 77,75 H 7,46
Tr. : 77,28 7,79 .

Spectre IR : ν (C=O)=1765 cm^{-1} , bande intense caractéristique d'une structure dihydropyrannique, ν (C=C)= 1718 cm^{-1} et ν (C-O-C) de 1170 à 1125 cm^{-1} .

Spectre RMN : (C Cl_4)



$\delta=7,22.10^{-6}$ un massif pour cinq protons aromatiques, $\delta=3,85.10^{-6}$ un doublet pour le proton en 3 (J H(3), H(4) = 6 Hz), δ de 2,4 à 1,9. 10^{-6} une séquence complexe pour le proton en 4, $\delta=1,85.10^{-6}$ et 1,70. 10^{-6} deux multiplets pour les méthyles éthyléniques en 6 et 5 et $\delta=0,87.10^{-6}$ un doublet pour le méthyle en 4 dans le cône de blindage du phényle en 3 et couplé à un proton vicinal (J CH_3 (4), H(4)= 7 Hz).

Triméthyl-4, 5, 6 phényl-3 dihydro-3, 4 pyrone-2 8b trans.

Liquide (la dihydropyrone trans possède un T_R inférieur à celui de l'isomère cis).

Analyse $C_{14}H_{16}O_2$: Calc. % : C 77,75 H 7,46
Tr. : 77,74 7,79 .

Spectre IR : ν (C=O)=1760 cm^{-1} , bande intense, ν (C=C)=1710 cm^{-1} et ν (C-O-C)= 1168 cm^{-1} .

Spectre RMN : (C Cl_4), il présente : $\delta=7,15.10^{-6}$ un massif pour les protons aromatiques, $\delta=3,54.10^{-6}$ un doublet pour le proton en 3 couplé au proton en 4 (J H(3), H(4)=3,2 Hz), δ de 2,5 à 2. 10^{-6} une séquence mal résolue attribuable au proton 4 couplé au proton en 3 et aux méthyles en 4 et

6, $\delta=1,83.10^{-6}$ et $\delta=1,66.10^{-6}$ deux multiplets pour les méthyles éthyléniques en 6 et 5 et $\delta=1,15.10^{-6}$ un doublet pour le méthyle aliphatique en 4 couplé à un proton vicinal ($J \text{ CH}_3(4), H(4) = 7 \text{ Hz.}$).

III - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LA DIMETHYL-5,6 PYRONE-2 1c.

A la suspension dans 60 cm^3 d'éther anhydre d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 5,17 g de magnésium et de 30,3 g (0,213 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 8 g (0,0646 mole) de pyrone-2 1c en solution dans 60 cm^3 de THF anhydre, la température d'addition étant maintenue à -12° . On laisse reposer le milieu une nuit à température ambiante. Après traitement habituel, on recueille 8,2 g d'un liquide jaune visqueux odorant qui, étudié par CPV, colonne de chromosorb W 60/80 ($l = 1,50 \text{ m}$, $d = 3 \text{ mm}$), imprégnée à 5% de cyanosilicone XF 1150, température 84° , débit d'azote 1,8 l/h, est un mélange des composés 5-2c (5%), 6-2c (9%) et 3-2c (70%); indéterminés (16%) : un pic (1%) de T_R inférieur à celui du composé 5-2c, un pic (2%) de T_R compris entre ceux des composés 5-2c et 6-2c et deux pics (13%) de T_R compris entre ceux des composés 6-2c et 3-2c; Rdt molaire=70%.

L'isolement des divers composés autres que le cétol 3-2c est réalisé par CPV préparative, colonne de Firebrick C22 ($l = 6 \text{ m}$, $d = 9 \text{ mm}$), imprégnée à 30% de cyanosilicone XF 1150, température : colonne 150° , injection 200° , débit d'azote 9 l/h, ou sur une colonne de chromosorb W 30/60 ($l = 2 \text{ m}$, $d = 9 \text{ mm}$), imprégnée à 30% de graisse Apiezon N, température; colonne 110° , injection 160° , débit d'azote 9 l/h. L'ordre de sortie des produits est le même sur les deux colonnes.

Le cétol 3-2c, se déshydratant dans les conditions de la CPV préparative, est isolé par CCM préparative sur plaque de silice activée, éluant : chloroforme-acétate d'éthyle (1/2), $R_F = 0,50$.

Hydroxy-6 diméthyl-5,6 heptène-4 one-2 3-2c.

Liquide jaune viqueux.

Spectre de masse : on observe une déshydratation totale de l'alcool qui conduit à un spectre très semblable à celui de l'oléfine correspondante, la diénone 6-2c : $M/e = 138$ (22%), pic de masse la plus élevée dû à la perte d'eau ou pic moléculaire du produit de déshydratation; $M/e = 123$ (82%); $M/e = 95$ (58%); $M/e = 43$ (100%).

Spectre IR : ν (OH assoc.inter.) = 3430 cm^{-1} , ν (C=C) = 1710 cm^{-1} ;
voir également tableau VIII, page 51 .

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau IV, page 38 .

Déshydratation du cétol 3-2c.

- thermique : Chauffé 1 h à 155° en tube scellé, le cétol 3-2c conduit à un mélange des composés 5-2c (5%) et 6-2c (91%); indéterminé(4%); même pic, de T_R compris entre ceux des composés 5-2c et 6-2c, que celui signalé précédemment dans la composition (CPV) du mélange réactionnel.

- par l'iode : voir la partie expérimentale du troisième chapitre ,
page 85 .

Diméthyl-5,6 heptadiene-4,6 one-2 5-2c.

Liquide.

Analyse $C_9H_{14}O$: Calc. % : C 78,21 H 10,21
Tr. : 78,27 10,49 .

Spectre IR : ν ($=CH_2$) = 3100 cm^{-1} , ν (C=O) = 1720 cm^{-1} , ν (C=C) = 1610 cm^{-1} et δ ($=CH_2$) = 880 cm^{-1} .

Spectre RMN : (CCl_4), δ = $5,7 \cdot 10^{-6}$ un triplet pour le proton éthylénique
 $CH_2=C(CH_3)-C(CH_3)=CH-CH_2-CO-CH_3$
7 6 5 4 3 2 1

en 4 couplé aux protons du méthylène en 3 ($J_{H(4)}CH_2(3)$ = 7,1 Hz), chaque composante du triplet forme un quadruplet par couplage allylique avec le méthyle en 5 ($J_{H(4)}CH_3(5)$ $\simeq$ 1,2 Hz), δ = $4,92 \cdot 10^{-6}$ deux multiplets pour le méthylène terminal, δ = $3,17 \cdot 10^{-6}$ un doublet pour le méthylène en 3 ($J_{CH_2(3)}H(4)$ = 7,1 Hz), δ = $2,07 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour le groupe acétyle et δ = $1,92 \cdot 10^{-6}$ et $1,77 \cdot 10^{-6}$ deux multiplets pour deux méthyles éthyléniques.

Diméthyl-5,6 heptadiene-3,5 one-2 6-2c.

Liquide incolore.

Analyse $C_9H_{14}O$: Calc. % : C 78,21 H 10,21
 Tr. : 78,13 10,37 (XF 1150)
 78,46 10,04 (Apiezon N).

Spectre de masse : pic moléculaire à 138 (48%); M/e = 123, pic de base dû à la perte d'un groupe méthyle; M/e = 95 (46 %) , pic dû à la perte d'un groupe acétyle; M/e = 43 (60%), pic dû à l'ion $CH_3-C \equiv O^+$.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 295 \text{ nm}$ ($\epsilon = 23\,500$) ; valeurs en accord avec MARTIN (30).

Spectre IR : ν (C=O)=1661 cm^{-1} , ν (C=C)=1613 cm^{-1} et 1582 cm^{-1} .

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau V, page 39

IV - STEREOCHIMIE DES CETOLS 3- ETUDES IR DES CETOLS 3a, 3-2b, 3-2c et 3-2e .

Les spectres ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer 225.

- vibration ν (O-H) libre: les solutions (solvant: CCl_4) de concentration variant de 10^{-2} à $2,5 \cdot 10^{-3}$ mole/litre sont examinées dans des cellules à fenêtres de chlorure de sodium de 2 cm d'épaisseur.

- vibration ν (C=O) : on utilise des cellules à fenêtres de chlorure de sodium de 0,1 mm d'épaisseur; les solutions sont obtenues à partir de 100 mg de produit pour 1 cm^3 de solvant (CCl_4).

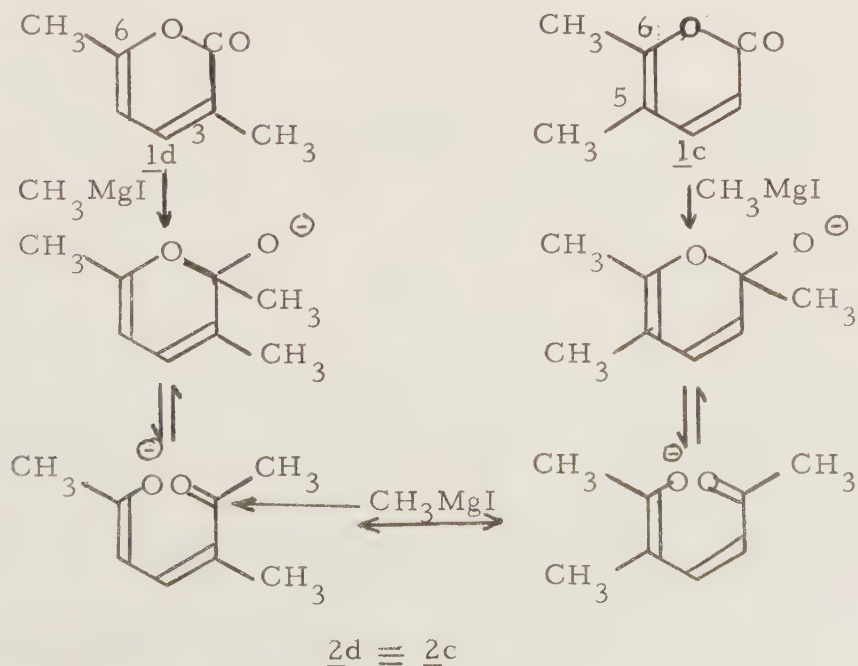
Les fréquences sont mesurées à 0,5 cm^{-1} près.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau VIII de la partie théorique.

TROISIEME CHAPITRE

ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LES DIMETHYL-3,6, ISOPROPYL-5 METHYL-6 ET METHYL-6 PHENYL-3 PYRONES-2 1d, 1e et 1f. DETERMINATION DU SITE D'ATTAQUE DE L'ION MESOMERE.

La diméthyl-3,6 pyrone-2 1d, après l'addition d'une première molécule de réactif de Grignard, conduit au même ion mésomère 2 que la diméthyl-5,6 pyrone-2 1c :



L'identité des produits isolés dans ces deux essais permet de vérifier que l'attaque (flèche) de la seconde molécule d'iodure de méthylmagnésium sur le côté "encombré" de l'ion mésomère 2, issu de la diméthyl-5,6 pyrone-2 1c comme de la diméthyl-3,6 pyrone-2 1d, n'est pas dû à un comportement particulier du précurseur de cet intermédiaire qui n'est pas le même dans les deux réactions. Et du moment que seul l'ion mésomère intervient dans le déroulement de la réaction, on peut vérifier l'influence de l'encombrement du carbonyle de l'ion mésomère en partant de composés toujours substitués par un méthyle en 6, mais le deuxième substituant peut être indifféremment en 3 ou 5 sur la pyrone-2.

Nous étudierons ainsi, successivement, l'influence d'un groupe isopropyle et d'un groupe phényle sur la détermination du site d'attaque de l'ion mésomère. On choisit les pyrones les plus faciles d'accès ; ainsi, le premier substituant sera apporté par l'isopropyl-5 méthyl-6 pyrone-2 1e et le second par la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f.

I - RESULTATS DES CONDENSATIONS -

Le mode expérimental est le même que dans le chapitre précédent. Les différents processus réactionnels sont rassemblés dans le schéma 3, et les résultats des condensations dans le tableau IX.

TABLEAU IX

Pyrones-2 engagées	Rdt molaire	Cétol <u>3</u> %	Diénone <u>5</u> %	Diénone <u>6</u> %	2H-pyrone <u>7</u> %	Dicétone <u>9</u> %	non iden- tifiés %
<u>1 d</u>	78 %	$\frac{3-1d}{91}$ ($\equiv \frac{3-2}{C}$)	$\frac{5-1d}{1}$ ($\equiv \frac{5-2}{C}$)	$\frac{6-1d}{2}$ ($\equiv \frac{6-2}{C}$)	0	0	6
<u>1 e</u>	74 %	$\frac{3-2 e}{73}$	0	$\frac{6-2 e}{13}$	0	0	14
<u>1 f</u>	85 %	$\frac{3-1 f +}{16}$ $\frac{3-2 f}{16}$	0	$\frac{6-1 f +}{35}$ $\frac{6-2 f}{35}$	0	$\frac{9 f}{33}$	16

Les pourcentages indiqués, donnés par la CPV, sont les pourcentages dans le mélange.

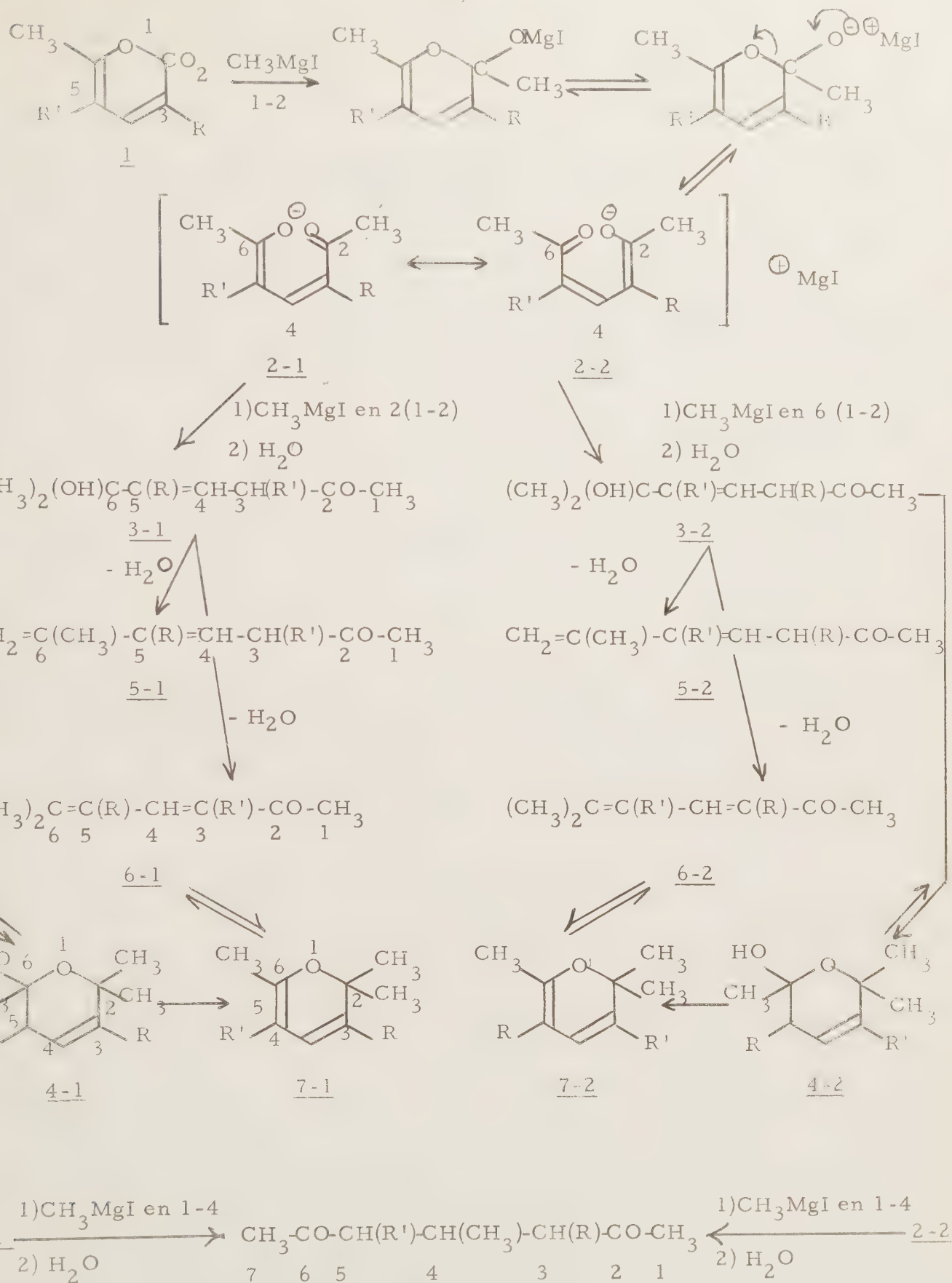
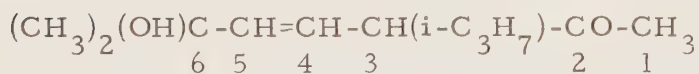

$$d(R=CH_3, R'=H) ; e(R=H, R'=C_3H_7) ; f(R=C_6H_5, R'=H).$$

Schéma 3

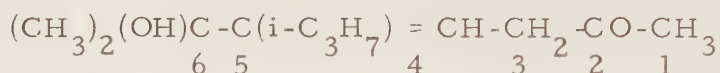
1) Identification des produits issus de l'isopropyl-5 méthyl-6 pyrone-2 1e.

La pyrone 1e conduit à des composés issus de la voie d'évolution 2-2 de l'ion mésomère 2e.

Le spectre de RMN du cétole isolé est en accord avec la structure 3-2 e et présente notamment (tableau X) à $5,6.10^{-6}$ un triplet, chaque composante du triplet étant dédoublée, pour le proton éthylénique en 4 et à $3,25.10^{-6}$ un doublet pour les protons du méthylène en 3 ;



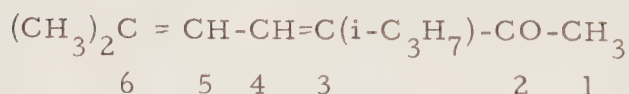
3-1 e



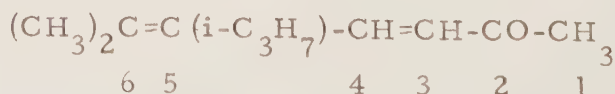
3-2 e

On n'observe pas dans ce spectre la présence de deux protons éthyléniques ni celle entre 3 et $3,6.10^{-6}$ d'un quadruplet pour un proton aliphatique fortement déblindé, ce qui permet d'éliminer la structure isomère 3-1 e présentant ces particularités. Le cétole 3-2 e isolé se déshydrate, en présence d'iode, en diénone 6-2 e exclusivement, cette diénone a été décrite antérieurement par SESTANJ (31).

Le spectre de RMN de la diénone 6-2 e (tableau XI) permet d'attribuer une configuration trans pour la double liaison en 3-4 ($J_{\text{H}(3),\text{H}(4)} = 16,4 \text{ Hz}$) ; ce couplage vinylique trans pour les protons éthyléniques de la molécule élimine la structure isomère 6-1 e dans laquelle ces protons ne sont pas portés par la même double liaison :



6-1 e



6-2 e

Le déplacement chimique important du proton en 4 peut s'expliquer par l'influence du groupe carbonyle (conformation s-cis).

TABLEAU X

Spectres de RMN des cétoles 3-2 e, 3-1 f et 3-2 f. Solvant : CCl₄ neutre
 $(CH_3)_2(OH)C-C(R)=CH-CH(R')-CO-CH_3$ $(CH_3)_2(OH)C-C(R')=CH-CH(R)-CO-CH_3$

3-1

3-2

cétoles	CH ₃ (1)	H (3)	R' (3) ou R (3)	H (4)	R (5) ou R' (5)	2 CH ₃ (6)	OH (6)
<u>3-2 e</u>	2,11 s	CH ₂ : 3,25 d J _{CH₂H(4)} = 7, 7Hz	H	5,6 t. d J _{H,CH₂(3)} = 7, 7Hz J _{H,i-C₃H₇(5)} = 1, 2Hz	2 CH ₃ 1,15d de 2,1 à 2,9 h i-C ₃ H ₇ H	1,27 s	3 déplacé par D ₂ O
<u>3-1 f</u>	1,92 s	CH ₂ : 2,75 d J _{CH₂,H(4)} = 7, 1 Hz	H	6 t J _{H,CH₂(3)} = 7, 1Hz	C ₆ H ₅ de 7,4 à 7	1,25 s	3,17
<u>3-2 f</u>	2,01 s	4,25 d J _{H,H(4)} 7, 5Hz	C ₆ H ₅ de 7,4 à 7	de 6,8 à 5,8 q J _{H,H(5)} = 15, 4Hz J _{H,H(3)} = 7, 5Hz	H 5,55d J _{H,H(4)} = 15, 4Hz	1,27 s	3,26

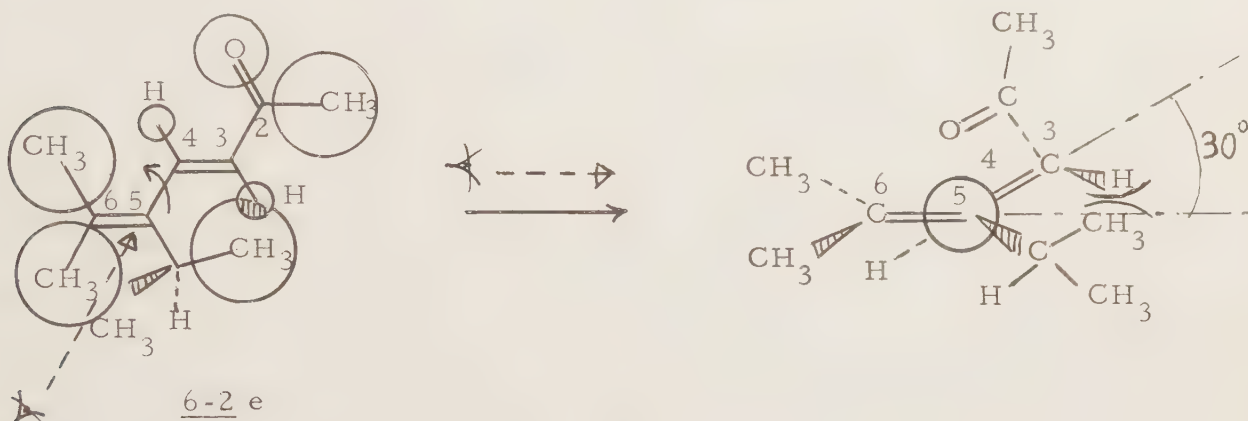
TABLEAU XI

Spectres de RMN des diénones 6-2 e, 6-1 f et 6-2 f, Solvant : CCl_4
 $\text{(CH}_3\text{)}_2\text{C}=\text{C(R)}-\text{CH}=\text{C(R')}-\text{CO}-\text{CH}_3$ $\text{(CH}_3\text{)}_2\text{C}=\text{C(R')}-\text{CH}=\text{C(R)}-\text{CO}-\text{CH}_3$

6-16-2

diénones	$\text{CH}_3\text{(1)}$	R' (3) ou R (3)	H (4)	R(5) ou R'(5)	$2\text{CH}_3\text{(6)}$
<u>6-2 e</u>	2, 17 s	H 6, 05 d $\text{J}_{\text{H}, \text{H(4)}} = 16, 4\text{ Hz}$	7, 25 d $\text{J}_{\text{H}, \text{H(3)}} = 16, 4\text{ Hz}$	2CH_3 1, 07 d $\text{JCH}_3, \text{H} = 7, 1\text{ Hz}$ C_6H_5 de 7, 4 à 6, 9	1, 85 s pour deux méthyles
<u>6-1 f</u>	2, 1 s	H 5, 4 d $\text{J}_{\text{H}, \text{H(4)}} = 15, 4\text{ Hz}$	7, 75 d $\text{J}_{\text{H}, \text{H(3)}} = 15, 4\text{ Hz}$	H 5, 70 d . h $\text{J}_{\text{H}, \text{H(4)}} = 11, 6\text{ Hz}$ $\text{J}_{\text{H}, 2\text{CH}_3(6)} = 1, 4\text{ Hz}$	2, 05 s 1, 63 s
<u>6-2 f</u>	2, 1 s	C_6H_5 de 7, 4 à 6, 9	7, 45 d $\text{J}_{\text{H}, \text{H(5)}} = 11, 6\text{ Hz}$ une partie du doublet est masquée par les protons aromatiques	H	1, 95 m 1, 78 m

Le spectre UV de la diénone 6-2 e : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 297 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14200$), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 220 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5250$) donne également des précisions sur la stéréochimie. Le coefficient d'extinction moléculaire relativement faible de la bande à 297 nm et la présence d'une absorption à 220 nm (en accord avec ŠESTANJ) traduisent un manque de planéité du système conjugué en relation avec la gêne introduite par le groupe isopropyle en 5. L'examen des modèles moléculaires montre là aussi que si le système $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ peut être plan, il est par contre impossible de placer la deuxième double liaison dans ce plan ; l'angle des deux systèmes est environ de 30° :

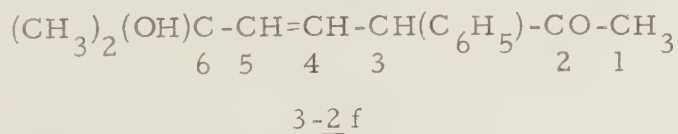


On se reportera aux pages 45 à 48 du second chapitre, pour les commentaires concernant cette torsion du système conjugué.

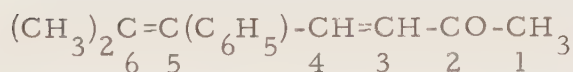
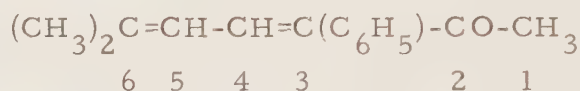
2) Identification des produits issus de la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f.

Avec la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f, nous sommes conduits à des produits de réaction qui correspondent à l'addition du réactif de GRIGNARD à la fois sur les carbones 2, 4 et 6 de l'ion mésomère 2f.

Le cétol 3-1 f est obtenu pur par CCM préparative, par contre, le cétol 3-2f est isolé en mélange avec l'isomère 3-1f ; sa structure a été mise en évidence par RMN (tableau X) en comparant le spectre du cétol 3-1 f avec celui du mélange des cétoles isomères 3-1f (50 %) et 3-2f (50 %). La configuration du cétol 3-2f a pu être précisée, en effet, la valeur de 15,4 Hz de la constante de couplage entre les protons en 4 et 5 s'accorde avec une configuration trans de la double liaison.

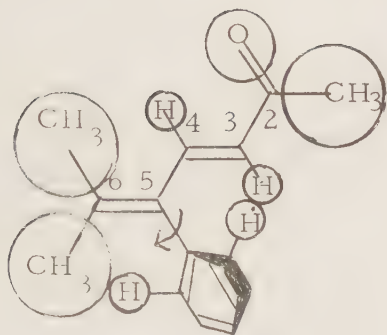
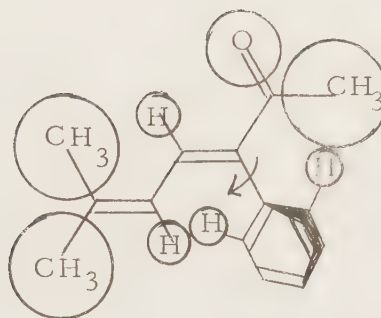


Les diénones 6-1f et 6-2f sont isolées du milieu réactionnel en mélange également et n'ont pu être séparées. La diénone 6-1f a été obtenue en petite quantité, exempte d'isomère 6-2f par déshydratation du cétol 3-1f. Son spectre de RMN est décrit dans le tableau XI. Le spectre de RMN de la diénone 6-2f (tableau XI) a été établi en comparant les spectres relatifs à la diénone 6-1f et au mélange des deux diénones isomères 6-1f (45 %) et 6-2f (55 %).

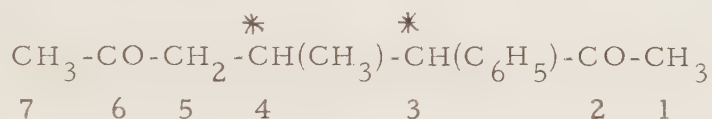
6-1f6-2f

Les valeurs des constantes de couplage entre les protons en 3 et 4 ($J = 15,4 \text{ Hz}$) de la diénone 6-1f, et les protons en 4 et 5 ($J = 11,6 \text{ Hz}$) de la diénone isomère 6-2f s'accordent respectivement avec une configuration trans de la liaison éthylénique en 3-4 dans le composé 6-1f et une conformation s-trans de la liaison unissant les carbones 4 et 5 de la diénone isomère. Les déplacements chimiques importants des protons en 4 dans les deux isomères s'interprètent en considérant qu'ils sont en position cis par rapport aux groupes acétyles et dans le cône de déblindage des phényles voisins. Nous ne pouvons rien conclure pour la conformation de la liaison unissant les carbones 4 et 5 de la diénone 6-1f que l'on supposera cependant s-trans pour des raisons d'encombrement stérique. La comparaison des intensités des pics correspondants aux protons éthyléniques en 3 et 5 des composés 6-1f et 6-2f dans le mélange de ces deux diénones permet d'estimer les pourcentages des deux isomères.

Les études UV de ces composés n'ont pas été faites. L'examen des modèles moléculaires indique qu'il ne se développe pas ou peu d'interactions déstabilisantes entre les substituants de ces molécules qui peuvent présenter des structures coplanaires. Et le fait de ne pas isoler les 2H-pyranes 7 correspondants nous donne à penser que les diénones trans sont les isomères thermodynamiquement stables des systèmes diénones trans $\rightleftharpoons$ diénones cis $\rightleftharpoons$ 2H-pyranes pour ces cas de substitution.

6-1f6-2f

La dicétone saturée 9f n'a pu être isolée totalement pure ; cependant, son spectre de masse (pic moléculaire), son spectre IR (ν (C=O) = 1710 cm^{-1}) et son spectre de RMN confirment la structure proposée.



Ce composé 9f est un mélange des configurations érythro et thréo. Le spectre de RMN se présente comme la superposition de deux spectres A et B.

La comparaison des intensités des deux doublets des méthyles en 4 permet de calculer les pourcentages des isomères A (65 %) et B (35 %) dans le mélange. Il n'a cependant pas été possible de déterminer les configurations des isomères A et B.

Le mélange des diénones est isolé par CPV préparative et dans les conditions de cette technique les cétoles 3-1f et 3-2f sont totalement déshydratés en diénones 6 correspondantes, aussi les pourcentages des diénones 6-1f (45 %) et 6-2f (55 %) dans le mélange isolé représentent-ils approximativement les pourcentages d'attaques de l'organomagnésien sur les carbones 2 (45 %) et 6 (55 %) de l'ion mésomère 2f.

Nous avons vérifié ces pourcentages de la façon suivante : le mélange réactionnel d'origine est traité par quelques gouttes d'acide

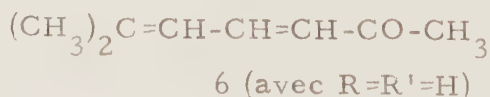
chlorhydrique jusqu'à déshydratation complète des cétoles ; les diénones formées sont alors isolées par CCM préparative et le dosage (RMN) des isomères 6-1f (45 %) et 6-2f (55 %) est effectué.

L'analyse CPV du mélange réactionnel (tableau IX) donne 51 % de produits isolés issus d'une addition en 1-2 sur l'ion mésomère, 33 % de dicétone issue d'une addition en 1-4, et 16 % de produits non identifiés, quatre pics en CPV : deux pics (8 %) de T_R inférieurs à celui des diénones et deux pics (8 %) de T_R supérieurs à celui des alcools (les deux premiers pics pouvant correspondre à des produits issus d'attaques sur les carbones 2 et 6 de l'ion mésomère, les deux autres pics pouvant correspondre aux dihydropyrones 8f cis et trans par analogie avec les résultats obtenus dans le cas de la pyrone 1b). Ces chiffres nous permettent cependant de donner une estimation des pourcentages d'addition sur les carbones 2, 4 et 6 de l'ion mésomère 2f étant entendu que, compte tenu des produits non identifiés, le pourcentage d'addition sur le carbone 4 est probablement donné par excès : carbone 2 (28 %), carbone 4 (39 %) et carbone 6 (33 %). Nous retiendrons de ces chiffres la tendance, qu'ils reflètent, des carbones 2, 4 et 6 de l'ion mésomère 2f à additionner le réactif de GRIGNARD en proportion équivalente.

II - DISCUSSION DES RESULTATS -

Les résultats concernant les différentes orientations de l'attaque de la seconde molécule d'iodure de méthylmagnésium sur l'ion mésomère 2, en fonction de la nature et du volume des substituants en 3 et 5, sont rassemblés dans le tableau XII.

Nous avons également fait figurer dans ce tableau les résultats relatifs à l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la méthyl-6 pyrone-2 (2) qui conduit intermédiairement à un ion mésomère non substitué en 3 et 5 et pour lequel les voies d'évolution 2-1 et 2-2 sont équivalentes (ion symétrique) ; il se forme un mélange de méthyl-6 heptadiène-3, 5 one-2 (35 %)



et de méthyl-4 heptanedione-2, 6 (65 %)

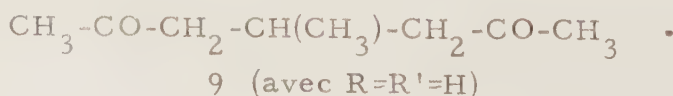


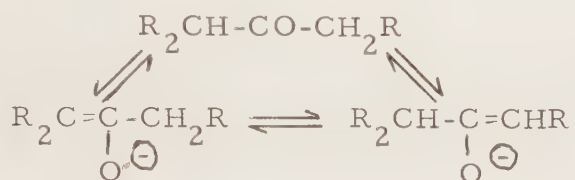
TABLEAU XII *

$\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{---} \text{C}(=\text{O})\text{---} \text{R} \xrightarrow[1-2]{\text{CH}_3\text{MgI}} \left[\text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{---} \text{C}^-(\text{O})\text{---} \text{R} \right] \text{MgI}^+ \xrightarrow[1-4]{\text{CH}_3\text{MgI}} \text{CH}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{---} \text{C}(\text{CH}_3)\text{---} \text{R}$					
Pyrones-2	R (3)	R' (5)	Attaque en 2 %	Attaque en 4 %	Attaque en 6 %
méthyl-6 pyrone-2	H	H	17,5	65	17,5
<u>1a</u>	CH ₃	CH ₃	50	0	50
<u>1b</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	0	0	100
<u>1c</u>	H	CH ₃	0	0	100
<u>1d</u>	CH ₃	H	100	0	0
<u>1e</u>	H	i-C ₃ H ₇	0	0	100
<u>1f</u>	C ₆ H ₅	H	28	39	33

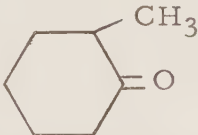
Quand la position 3 ou 5 de l'ion mésomère est substituée par un groupe aliphatique ou aromatique, l'iodure de méthylmagnésium s'additionne toujours en 1-2 sur le carbonyle possédant en position α ce substituant ; un méthyle favorise l'attaque sur le carbonyle adjacent "encombré", un phényle ne la repousse pas et dans ce cas on n'observe plus de site privilégié d'attaque mais une participation des carbones 2, 4 et 6 à la réaction, un groupe phényle semble n'avoir aucune influence sur la réactivité de l'ion mésomère.

(*) Dans le tableau XII, lorsque nous indiquons qu'il y a 0 % d'attaque sur un sommet, cela signifie qu'expérimentalement, compte tenu de la précision des méthodes de travail, nous n'avons pas isolé de produits correspondants à l'attaque du magnésien sur ce site.

réagissant et les proportions, à l'équilibre, des formes énoliques isomères issues d'une cétone dissymétrique, soumise à l'action d'un agent énolisant :



HOUSE et coll. (32, 33), dans leurs travaux sur l'énolisation des cétones dissymétriques, ont déterminé la position de plusieurs équilibres dans le diméthoxy-1,2 éthane en utilisant $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CK}$ comme agent énolisant ; ils montrent que les proportions des formes énoliques à l'équilibre s'établissent comme suit :

% énolisation du côté du :	CH_3	CH_2	CH
$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_2 - n \text{C}_4\text{H}_9$ (33)	42	58	
$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (32)	75	25	
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (33)		88	12
$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (32)		97	3
 (32)		35	65

En série aliphatique, l'équilibre des formes énoliques est réalisé généralement en faveur de la forme la moins substituée.

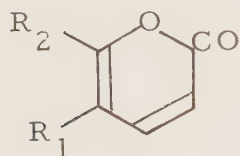
Ces auteurs ont montré également que le passage d'un solvant peu polaire (diméthoxy-1,2 éthane) à un solvant polaire (diméthylsulfoxyde) peut favoriser l'énolate le plus substitué (32).

Intéressés par ce dernier résultat, nous avons repris l'étude de l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la diméthyl-3,6 pyrone-2 ld (accès facile) en utilisant l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT), au lieu de l'éther éthylique utilisé jusqu'ici, comme solvant, dans le but

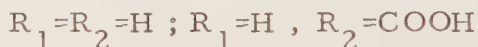
d'influer sur les poids des distributions électroniques de l'ion mésomère 2d et de diversifier les sites d'attaque ; mais on est absolument pas sûr que l'HMPT n'interviendra pas, en même temps, sur la réactivité des carbonyles (voir remarques page 83).

Dans le cadre de la seconde hypothèse, en utilisant la même pyrone-2 1d et l'éther éthylique comme solvant, nous nous sommes proposés de "piéger" l'ion mésomère 2d sous forme d'acétate ou plus simplement d'hydrolyser cette entité anionique afin d'examiner la participation des distributions électroniques 2-1 et 2-2 dans d'autres réactions que l'addition du réactif de GRIGNARD sur les groupes carbonyles. Mais pour ce faire, il était nécessaire d'arrêter la réaction au stade de la première addition de l'iodure de méthylmagnésium sur la pyrone-2. Dans le cas de la diméthyl-3,6 pyrone-2 1d étudiée, cela n'a pas été possible malgré des condensations réalisées en ajoutant la mixture magnésienne (1 mole) dans la pyrone-2 (1 mole ou excès ; addition dite renversée), et il se forme toujours des produits de diaddition avec un rendement qui est inférieur à celui obtenu dans le cas d'une addition normale, en présence d'un excès de magnésien.

MORGAN (34), par action de l'hydrure de lithium et d'aluminium sur des pyrones-2 du type :



avec



additionne un seul ion hydrure pour conduire à des produits de monoaddition.

WOODWARD et coll. (35) obtiennent une méthylcétone (monoaddition) en faisant réagir mole à mole du méthyllithium sur une lactone d'énol.

Nous avons de même réalisé la condensation (additions normale et renversée) du méthyllithium sur la diméthyl-3,6 pyrone-2 1d, mais les produits formés sont, là encore, les produits de diaddition habituels.

En définitive, si les essais effectués dans le but d'obtenir des produits de monoaddition sont négatifs, néanmoins, en passant de la technique d'addition normale (A.N.) à celle d'addition renversée (A.R.),

c'est-à-dire en modifiant l'ordre d'addition des réactifs et l'excès de l'un des réactifs par rapport à l'autre, nous avons observé des changements assez imprévus dans la composition des mélanges réactionnels (avec l'iode de méthylmagnésium comme avec le méthyllithium).

Les différents résultats concernant l'influence, étudiée dans le cas de la pyrone-1d, de la nature du solvant et de l'ordre d'addition des réactifs au moment de la condensation sont rassemblés dans le tableau XIII.

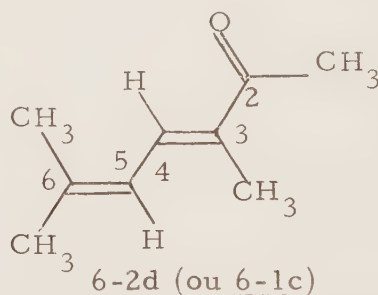
TABLEAU XIII

réactif nucléo- phile	condi- tions opéra- toires (*)	Solvant	Rdt molaire	pyrone <u>1d</u> non transfor- mée %	cétol <u>3</u> %	diénone <u>5</u> %	diénone <u>6</u> %	non identi- fiés %
CH ₃ MgI	A.N. (1-3)	Ether	78 %	0	<u>3-1d</u> 91	<u>5-1d</u> 1	<u>6-1d</u> 2	6
CH ₃ MgI	A.N. (1-3)	HMPT	76 %	0	<u>3-1d</u> 39	<u>5-1d</u> 1	<u>6-1d</u> 32 <u>6-2d</u> + 21	7
CH ₃ MgI	A.R. (1-1)	Ether	44 %	73	(<u>3-1d</u> + <u>3-2d</u>) 19	<u>5-1d</u> 3	<u>6-1d</u> 3,5 <u>6-2d</u> + 1,5	0
CH ₃ Li	A.N. (1-3)	Ether	85 %	0	<u>3-1d</u> 100	0	0	0
CH ₃ Li	A.R. (1-1)	Ether	12 %	80	0	0	<u>6-1d</u> 16 <u>6-2d</u> + 4	0

(*) A.N. (1-3) signifie : addition normale de 1 mole de pyrone dans 3 moles de réactif nucléophile et A.R. (1-1) : addition renversée de 1 mole de réactif nucléophile dans 1 mole de pyrone.

Jusqu'ici, nous n'avons isolé que des produits correspondant à la voie d'évolution 2-1 de l'ion mésomère 2d, mais avec l'HMPT comme dans les essais où la technique d'addition renversée est utilisée, nous suivons donc en partie la voie d'évolution 2-2 de l'ion mésomère.

Le cétol 3-2d n'a pu être isolé, par contre son produit de déshydratation, la diénone conjuguée 6-2d, a été isolée et identifiée. Le spectre de RMN présente notamment à $\delta = 7,1.10^{-6}$ un doublet pour le proton éthylénique en 4 couplé au proton en 5 ($J_{H(4),H(5)} = 11$ Hz), chaque composante du doublet formant un quadruplet par couplage allylique avec le méthyle en 3 ($J_{H(4),CH_3(3)} \simeq 1,2$ Hz), à $\delta = 6,1.10^{-6}$ un doublet pour le proton éthylénique en 5 couplé au proton en 4 ($J_{H(5),H(4)} = 11$ Hz), chaque composante du doublet formant un heptuplet par couplage allylique avec les deux méthyles en 6 ($J_{H(5),2CH_3(6)} \simeq 1,2$ Hz). Le déplacement chimique important du proton en 4 ne peut s'expliquer que par une grande proximité du carbonyle en 2 donc en adoptant pour la diénone une structure trans de la liaison éthylénique en 3-4 et s-cis de la liaison unissant les carbones 2 et 3. La valeur de 11 Hz pour le couplage entre les protons éthyléniques s'accorde avec une conformation s-trans de la liaison unissant les carbones 4 et 5.



Les pourcentages des additions sur les groupes carbonyles de l'ion mésomère 2d, observées dans ces différents essais, sont rassemblés dans le tableau XIV ; ces pourcentages sont obtenus par dosage (CPV) des cétoles 3 et des diénones 5 et 6 issus des voies d'évolution 2-1 et 2-2.

TABLEAU XIV

Essais	Attaque en 2 %	Attaque en 4 %	Attaque en 6 %
CH_3MgI ; A.N.(1-3) ; Ether	100	0	0
CH_3MgI ; A.N. (1-3) ; HMPT	77	0	23
CH_3MgI ; A.R. (1-1) ; Ether	84	0	16
CH_3Li ; A.N. (1-3) ; Ether	100	0	0
CH_3Li ; A.R. (1-1) ; Ether	80	0	20

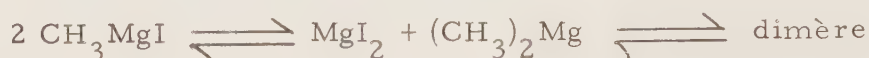
Ainsi, la nature du solvant d'une part et la technique de condensation (addition normale ou renversée) d'autre part, interviennent dans le choix du site carboné attaqué de l'ion mésomère. Il est difficile d'interpréter correctement ces résultats qui traduisent assez bien la complexité du phénomène. Nous nous limiterons simplement à quelques remarques :

- Il ne semble pas que l'on doive retenir la stabilité des formes énoliques pour interpréter le comportement de l'ion mésomère car la forme excitée de l'ion mésomère qui réagit peut être une forme limite peu stable.

- L'HMPT, solvant dipolaire aprotique, possède un bon pouvoir solvatant des cations. Or, l'ion mésomère présente dans sa structure électronique trois sites carbonés déficitaires en électrons : les carbones 2, 4 et 6, et il est légitime d'admettre que la solvation de ces positions est plus importante dans l'HMPT que dans l'éther. L'HMPT est de plus un solvant volumineux et les interactions stériques qui se développent lors de l'approche

du réactif nucléophile, lui-même partiellement solvaté, sont très importantes ; on s'attend à ce qu'elles soient plus élevées lors de l'attaque du carbone 2 le plus encombré, favorisant l'attaque sur le carbone 6 d'accès plus facile.

- L'influence de l'ordre d'addition des réactifs se traduit dans le milieu par une compétition entre la solvation de l'ion mésomère et sa réaction avec les molécules du réactif nucléophile. Dans le cas d'une addition normale avec l'iodure de méthylmagnésium, l'ion mésomère qui est en présence d'un excès de réactif de GRIGNARD va réagir aussitôt et la solvation sera peu importante, par contre dans une addition renversée, l'ion mésomère voyant à chaque instant plus de molécules de solvant que de molécules de magnésien, va davantage se solvater avant de réagir. La solvation de l'ion mésomère joue certainement un rôle considérable, mais la solvation intervient aussi probablement sur l'équilibre :



- Par ailleurs, nous voyons que l'utilisation d'un excès de magnésien ne semble pas nécessaire, comme il l'est signalé jusqu'ici (introduction et références 2 et 3), pour que la réaction d'addition sur la pyrone-2 intervienne normalement.

La nature du solvant, la solvation de l'état intermédiaire sont deux facteurs, interdépendants, essentiels que l'on doit considérer dans la prévision de la réaction ; mais il y en a d'autres (36) : ainsi la basicité du réactif nucléophile, sa polarisabilité, la force de liaison produite dans la réaction, l'interaction coulombienne entre la charge du substrat et celle du nucléophile. Les raisons théoriques fondamentales aux phénomènes chimiques qui accompagnent la réunion d'un donneur et d'un accepteur d'électrons peuvent être explicitées dans le cadre de la théorie des orbitales moléculaires et nous verrons dans le chapitre suivant que l'utilisation du modèle délocalisé de BERTRAN et coll. (37) semble traduire avec une bonne approximation les phénomènes observés au moment de l'addition de la seconde molécule de magnésien sur les ions mésomères.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LA DIMETHYL-3,6 PYRONE-2 1d . -

A la suspension dans 60 cm^3 d'éther anhydre d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 5,17 g de magnésium et de 30,3 g (0,213 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 8 g (0,0646 mole) de pyrone-2 1d en solution dans 60 cm^3 d'éther anhydre, la température d'addition étant maintenue à -12° . On laisse reposer le milieu réactionnel une nuit à température ambiante. Après hydrolyse et traitement habituel, on récupère 8,3 g d'un liquide jaune visqueux odorant qui, étudié par CPV, colonne de Chromosorb W 60/80 ($l = 1,50\text{ m}$, $d = 3\text{ mm}$), imprégnée à 5 % de cyanosilicone XF 1150, température 89° , débit d'azote 1,8 l/h, se révèle être le cétol 3-1d ($\equiv$ 3-2c) à 91 % de pureté ; on note aussi la présence, en petites quantités, des produits de déshydratation 5-1d ($\equiv$ 5-2c) (1 %) et 6-1d ($\equiv$ 6-2c) (2 %) ; indéterminés (6 %) : un pic (1 %) de T_R compris entre ceux des composés 5-1d et 6-1d et un pic (5 %) de T_R compris entre ceux des composés 6-1d et 3-1d, ces deux pics ont déjà été observés lors de l'essai effectué avec la pyrone 1c ; Rdt molaire = 78 %.

Le cétol formé est étudié directement par IR et RMN : les spectres obtenus sont en tous points identiques à ceux du cétol 3-2c, isolé par CCM préparative du mélange réactionnel correspondant à l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la diméthyl-5,6 pyrone-2 1c.

Deshydratation du cétol 3-1d ($\equiv$ 3-2c).

On chauffe à reflux pendant 2h, 3g de cétol en solution dans 30 cm^3 de benzène anhydre en présence d'un cristal d'iode. Après refroidissement, on traite le milieu par du thiosulfate de sodium et on lave plusieurs fois à l'eau. Après séchage et évaporation du benzène sous pression réduite, on récupère un seul produit : la diméthyl-5,6 hepta-diène-3,5 one-2 6-1d ($\equiv$ 6-2c), identifiée par IR et RMN après purification par CPV préparative sur colonne d'Apiezon N de 2 m à 130° .

II - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIEN SUR L'ISOPROPYL-5 METHYL-6 PYRONE-2 1e.

A la suspension dans 60 cm³ d'éther anhydre d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 5,25 g de magnésium et de 30,7 g (0,216 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte, 11,1 g (0,0657 mole) de pyrone-2 1e (pureté voisine de 90 %) en solution dans 60 cm³ d'éther anhydre, la température d'addition étant maintenue à - 18°. On agite pendant 4 h encore vers 0° et on laisse reposer le milieu réactionnel une nuit au réfrigérateur. Après hydrolyse et traitement habituel, on récupère 10,2 g d'un liquide jaune orangé qui, étudié par CPV, colonne de cyanosilicone XF 1150 à 94°, est un mélange des composés 6-2e (13 %) et 3-2e (73 %) ; indéterminés (14 %) : quatre pics, deux (6 %) de T_R inférieurs à celui de la diénone 6-2e et deux (8 %) de T_R compris entre ceux des composés 6-2e et 3-2e; Rdt molaire = 74 %.

L'isolement des divers composés est réalisé par CPV préparative, colonne de Chromosorb W 30/60 (l = 3 m, d = 9 mm), imprégnée à 30 % de carbowax 20 M, températures : colonne 115°, injection 150°, débit d'azote 9 l/h.

Le cétol 3-2e est isolé également par CCM préparative sur plaque de silice activée (Kieselgel H, MERCK), éluant : chloroforme-acétate d'éthyle (2/1), R_F = 0,45.

Hydroxy-6 isopropyl-5 méthyl-6 heptène-4 one-2 3-2e.

Liquide jaune visqueux.

Analyse C₁₁H₂₀O₂ : Calc. % : C 71,69 H 10,94
Tr. : 71,64 11,08.

Spectre IR : ν (OH assoc. inter.) = 3430 cm⁻¹, ν (C=O) = 1710 cm⁻¹ pour un carbonyle non conjugué ; voir également tableau XIII, page 51 .

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau X, page 71.

Déshydratation du cétol 3-2e.

On chauffe à reflux pendant 45 minutes, 120 mg ($6,5 \cdot 10^{-4}$ mole) de cétol 3-2e, en solution dans 3 cm^3 de benzène anhydre, en présence d'un cristal d'iode. Après traitement, on récupère 82 mg d'un liquide jaunâtre qui se révèle être la diénone 6-2e pure après examen en CPV et études spectroscopiques.

Isopropyl-5 méthyl-6 heptadiène-3,5 one-2 6-2e.

Liquide à odeur voisine de celle de la β -ionone.

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$	Calc. % : C 79,46	H 10,92
		Tr. : 79,83	10,95.

Spectre UV : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 220 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5250$), $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}} = 297 \text{ nm}$ ($\epsilon = 14200$) ;
valeurs en accord avec SESTANJ (31).

Spectre IR : $\nu(\text{C=O}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=C}) = 1600 \text{ cm}^{-1}$ et 1580 cm^{-1} .

Spectre RMN, voir partie théorique, tableau XI, page 72.

III - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LA METHYL-6 PHENYL-3 PYRONE-2 1f.

A la suspension dans 90 cm^3 d'éther anhydre d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 3,45 g de magnésium et de 20,1 g (0,142 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 8 g (0,043 mole) de pyrone-2 1f en solution dans 100 cm^3 de THF anhydre, la température d'addition étant maintenue à -18° . On agite ensuite pendant 5 h en laissant revenir lentement la température vers 0° et on laisse reposer le milieu réactionnel une nuit au réfrigérateur. Après hydrolyse sur un mélange de 70 g de glace et de 14 g de thiosulfate de sodium et traitement habituel, on récupère 9,2 g d'un liquide jaune orangé qui, étudié par CPV, colonne de cyanosilicone XF 1150 à 135° , est un mélange des composés 6-1f et 6-2f (35 %) de T_R identiques, 9f (33 %), et 3-1f et 3-2f (16 %) de T_R identiques également ; indéterminés (16 %) : deux pics (8 %) de T_R inférieurs à celui des diénones 6f et deux pics (8 %) de T_R supérieurs à celui des alcools 3f ; Rdt molaire = 85 %.

Le mélange des diénones 6-1f et 6-2f est isolé par CPV préparative, colonne de Chromosorb W 30/60 (l = 2m, d = 10mm), imprégnée à 30 % de cyanosilicone XF 1150, températures : colonne 145°, injection 220°, débit d'hélium 18 l/h. Il nous a été impossible de séparer ces deux produits isomères malgré de nombreux essais effectués avec des phases de nature différente et des conditions de température et débit sans cesse modifiées.

La dicétone saturée 9f est piégée en CPV préparative en très petite quantité, se condensant en partie ou totalement dans le collecteur malgré des conditions de température maximales. Quant aux cétoles, ils se déshydratent totalement en diénones et ne sont pas isolés par cette voie.

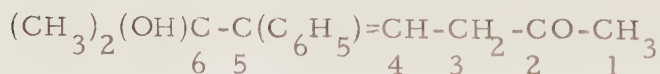
Pour ce faire, on utilise la CCM préparative sur plaque de silice activée, éluant : chloroforme-acétate d'éthyle (2/1). On récupère et traite les zones de silice correspondant aux taches T₁ (R_F = 0,29), T₂ (R_F = 0,34) et T₃ (R_F = 0,50) ; la tache T₁ fournit le cétole 3-1f, et pour un dépôt de 320 mg de mélange réactionnel on récupère en moyenne 25 mg de ce produit ; la tache T₂ est un mélange des deux cétoles 3-1f (50 %) et 3-2f (50 %), 40 mg de mélange récupérés en moyenne ; la tache T₃ fournit environ 40 mg de dicétone 9f.

Mélange : hydroxy-6 méthyl-6 phényl-5 heptène-4 one-2 3-1f (50 %) et hydroxy-6 méthyl-6 phényl-3 heptène-4 one-2 3-2f (50 %).

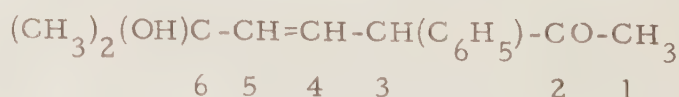
Liquide jaunâtre.

Spectre IR : ν (OH assoc. inter.) = 3380 cm⁻¹, ν (C=O) = 1703 cm⁻¹

Spectre RMN : (CCl₄ neutre) on notera de 6,8 à 5,8.10⁻⁶ une séquence comprenant quatre pics assez larges : la structure fine permet de mettre en évidence d'une part un quadruplet attribuable au proton éthylénique en 4



3-1f



3-2f

du cétole 3-2f couplé au proton en 5 ($J_{H(4),H(5)} = 15,4$ Hz) et au proton aliphatique en 3 ($J_{H(4),H(3)} = 7,5$ Hz), et d'autre part un triplet attribuable au proton éthylénique en 4 du cétole 3-1f couplé aux protons du méthylène en 3 ($J_{H(4),CH_2(3)} = 7,1$ Hz.).

Hydroxy-6 méthyl-6 phényl-5 heptène-4 one-2 3-1f.

Spectre IR : ν (OH assoc. inter.) = 3380 cm^{-1} , ν (C=O) = 1700 cm^{-1}

Spectre RMN : voir partie théorique, tableau X, page 71 .

Déshydratation des cétoles 3-1f et 3-2f.

-mélange des cétoles 3-1f (50 %) et 3-2f (50 %) :

85 mg du mélange sont dissous dans 5 cm^3 d'éther et acidifiés par trois gouttes d'acide chlorhydrique pur. Au bout de 7 h, à température ambiante, la déshydratation est totale. La réaction est suivie par CCM. On sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant. Le liquide obtenu, étudié par CPV et RMN, se révèle être un mélange des diénones 6-1f (50 %) et 6-2f (50 %).

-cétole 3-1f.

46 mg de ce composé sont dissous dans 5 cm^3 d'éther et acidifiés par deux gouttes d'acide chlorhydrique pur. La déshydratation est complète au bout de 7 h. Après traitement, on isole un seul composé : la méthyl-6 phényl-5 heptadiène-3,5 one-2 6-1f.

Mélange : méthyl-6 phényl-5 heptadiène-3,5 one-2 6-1f
(45 %) et méthyl-6 phényl-3 heptadiène-3,5 one-2 6-2f (55 %).

Liquide jaunâtre.

<u>Analyse</u>	$C_{14}H_{16}O$	Calc. % : C	83,96	H	8,05
		Tr.	: 83,85		8,18.

Spectre IR : ν (C=O) = $1680 - 1660\text{ cm}^{-1}$, ν (C=C) = 1620 cm^{-1} et 1580 cm^{-1}

Les spectres RMN des diénones isomères sont décrits dans la partie théorique, tableau XI, page 72 .

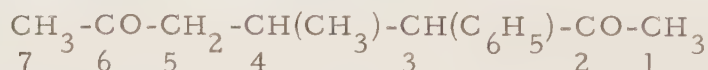
Méthyl-4 phényl-3 heptanedione-2,6 2f.

Liquide très visqueux.

Spectre de masse : pic moléculaire à 218 (2,4 %) ; $M/e = 134$ (36 %), pic de réarrangement ; $M/e = 118$ (42 %), pic dû à l'ion $(CH_3)CH-CH(C_6H_5)^+$; $M/e = 90$ (14 %), pic dû à la perte d'un groupe CH_3CH- dans le fragment précédent ou dû à l'ion $C_6H_5CH^+$; $M/e = 43$, pic de base dû à l'ion $CH_3-C\equiv O^+$.

Spectre IR : $\nu(C=O) = 1710\text{ cm}^{-1}$

Spectre RMN : (CCl_4) , il présente à $\delta = 7,2 \cdot 10^{-6}$ un massif pour les



2f

protons aromatiques, entre $3,75 \cdot 10^{-6}$ et $3,47 \cdot 10^{-6}$ une séquence formée de quatre pics pour les protons en 3 des deux molécules isomères A et B (voir partie théorique) couplés aux protons en 4, cependant l'établissement et l'attribution des doublets se font d'une manière très incertaine et nous ne pouvons pas donner des valeurs correctes pour les constantes de couplage $J_{H(3),H(4)}$ des deux formes érythro et thréo, entre $2,5 \cdot 10^{-6}$ et $2,2 \cdot 10^{-6}$ un massif complexe pour les protons des méthylènes en 5, à $\delta = 2,07 \cdot 10^{-6}$, $2 \cdot 10^{-6}$, $1,97 \cdot 10^{-6}$ et $1,87 \cdot 10^{-6}$ quatre singulets pour les groupes acétyles des deux molécules isomères, les blindages importants observés pour certains de ces groupes doivent s'interpréter par leur proximité du cône de blindage du phényle en 3, entre $1,6 \cdot 10^{-6}$ et $1,1 \cdot 10^{-6}$ une séquence complexe attribuable aux protons en 4 des deux formes, à $\delta = 0,97 \cdot 10^{-6}$ un doublet pour le méthyle en 4 d'une des deux molécules isomères A couplé à un proton vicinal ($J = 6,2\text{ Hz}$) et à $\delta = 0,68 \cdot 10^{-6}$ un doublet pour le méthyle en 4 de l'isomère B ($J = 6,2\text{ Hz}$).

Traitement acide du milieu réactionnel.

1g du mélange réactionnel est dissous dans 10 cm^3 d'éther et acidifié par trois gouttes d'acide chlorhydrique pur. La déshydratation des alcools est complète au bout de 6 h. On sèche sur sulfate de sodium et chasse le solvant. Les diénones de déshydratation sont isolées par CCM

préparative dans les conditions précédemment décrites et le traitement de la tache supérieure T_4 ($R_F = 0,70$) fournit les diénones désirées accompagnées d'un peu de dicétone saturée (10 %) ; dépôt : 320 mg, fraction T_4 recueillie : 108 mg. Un spectre RMN du mélange des diénones est réalisé et le dosage des deux isomères 6-1f (45 %) et 6-2f (55 %) est effectué.

VI - ACTION DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM SUR LA DIMETHYL-3,6 PYRONE-2 ld, EN UTILISANT L'HMPT COMME SOLVANT.

a) Préparation du magnésien dans l'HMPT. (voir à ce sujet FAUVARQUE (38)).

L'HMPT utilisé est le produit commercial PROLABO, distillé une première fois sous 16 mm de mercure ($E_b = 116^\circ$), conservé sur tamis moléculaire 4 Å et redistillé peu avant l'emploi sur un peu d'hydru de lithium et d'aluminium.

A la suspension dans 40 cm³ d'éther anhydre, d'iodure de méthylmagnésium obtenu à partir de 3,68 g de magnésium et de 21,6 g (0,152 mole) d'iodure de méthyle, on ajoute 115 cm³ d'HMPT assez rapidement, en quantité voulue pour obtenir une concentration finale environ molaire. Au cours de l'addition du solvant il se produit un phénomène de démixtion et reflux d'éther provoqué par le chauffage dû à la réaction de déplacement de l'éther par HMPT. L'éther est évaporé sous vide de la trompe à eau, avec passage d'air sec, l'évaporation est terminée par un chauffage sous vide modéré à 60-70°. La solution obtenue est blanchâtre et trouble, de viscosité variable avec la température, elle se prend en masse vers 3-4°.

b) Addition de la pyrone ld, en solution dans HMPT.

La solution de 5,7 g (0,046 mole) de pyrone ld dans 40 cm³ d'HMPT est ajoutée goutte à goutte, sous bonne agitation, à la mixture magnésienne chauffée à 50°. Le milieu réactionnel est agité ensuite pendant 4 h à 80° et est abandonné une nuit à température ambiante. L'hydrolyse est ensuite effectuée sur un mélange de 400 g de glace et de 70 cm³ d'acide chlorhydrique 3N, le milieu prend une teinte jaune orangée ($pH \simeq 2$) ; on agite violemment pendant 30 secondes afin d'hydrolyser complètement l'HMPT. Après extraction à l'éther, lavages des solutions étherées avec 150 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium

et à l'eau, séchage et évaporation du solvant, on récupère 5,4 g d'un liquide brun visqueux qui, étudié par CPV, colonne de cyanosilicone XF 1150 à 82°, est un mélange des composés 5-ld (1 %), 6-2d (21 %), 6-ld (32 %) et 3-ld (39 %) ; indéterminé (7 %) : même pic, de T_R compris entre ceux des composés 6-ld et 3-ld, que celui observé sur le chromatogramme du mélange réactionnel issu de la pyrone-ld (éther) ; Rdt molaire = 76 %.

Le mélange réactionnel est soumis à une distillation ; on recueille la fraction : 75° sous 0,5 mm de mercure, de composition : diénone 5-ld (9 %), diénone 6-2d (21 %) et diénone 6-ld (61 %), les 9 % restant correspondent au pic non identifié signalé ; le céto 3-ld s'est totalement déshydraté pendant la distillation.

L'isolement des produits de déshydratation est réalisé par CPV préparative, colonne de Chromosorb W 30/60 (l = 2,50 m, d = 9 mm), imprégnée à 35 % de Carbowax 20 M, températures : colonne 120°, injection 180°, débit d'azote 9 l/h.

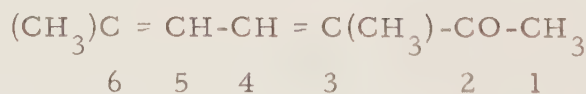
Diméthyl-3,6 heptadiène-3,5 one-2 6-2d.

Liquide incolore.

<u>Analyse</u>	$C_9H_{14}O$	Calc. %	: C	78,21	H	10,21
		Tr.	:	78,52		10,64
				77,88		10,16
				77,82		10,20.

Spectre IR : $\nu(C=O) = 1660\text{ cm}^{-1}$, $\nu(C=C) = 1635\text{ cm}^{-1}$ et 1600 cm^{-1}

Spectre RMN : (CCl_4)



6-2d

$\mathcal{S} = 7,1 \cdot 10^{-6}$ un doublet de quadruplets pour le proton éthylénique en 4 ($J_{H(4),H(5)} = 11 \text{ Hz}$ et $J_{H(4),CH_3(3)} \simeq 1,2 \text{ Hz}$), $\mathcal{S} = 6,1 \cdot 10^{-6}$ un doublet d'heptuplets pour le proton en 5 ($J_{H(5),H(4)} = 11 \text{ Hz}$ et $J_{H(5),2CH_3(6)} \simeq 1,2 \text{ Hz}$), $\mathcal{S} = 2,19 \cdot 10^{-6}$ un singulet pour le groupe acétyle et $\mathcal{S} = 1,87 \cdot 10^{-6}$ et $1,75 \cdot 10^{-6}$ deux multiplets pour les trois méthyles éthyléniques de la molécule.

Remarque :

Un autre essai est réalisé en additionnant à température ambiante la pyrone 1d dans la mixture magnésienne et en laissant réagir ainsi 48 h, tout en maintenant l'agitation. L'analyse CPV du milieu réactionnel déshydraté indique également une participation des carbones 2 (80 %) et 6 (20 %) de l'ion mésomère 2d à l'attaque de la seconde molécule d'iodure de méthylmagnésium. Le rendement est de 60 % dans ce cas.

V - ADDITION RENVERSEE (A.R.) DE LA SOLUTION D'IODURE DE METHYLMAGNESIUM (1 MOLE) DANS L'ETHER, DANS LA DIME-THYL-3,6 PYRONE-2 1d (1 MOLE).

On réalise une solution d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther à partir de 1,09 g de magnésium, de 6,4 g (0,045 mole) d'iodure de méthyle et de 30 cm³ d'éther anhydre.

Dosage de la solution : on ajoute 5 cm³ d'eau distillée à 2 cm³ de réactif de GRIGNARD, puis 25 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5 N. On effectue le dosage en retour par une solution de soude 0,5 N en utilisant l'hélianthine comme indicateur. On obtient 0,0427 mole d'iodure de méthylmagnésium (30 cm³ d'une solution 1,425 N ; Rdt = 95 %).

A 1,5 g (0,012 mole) de pyrone 1d dissous dans 40 cm³ d'éther anhydre, on ajoute, goutte à goutte, avec agitation, vers - 5°, 8,5 cm³ (0,012 mole de CH₃MgI) de la solution magnésienne. Coloration jaune intense. On agite 2 h encore vers 0° et on abandonne le milieu une nuit à température ambiante. Après traitement, on sépare 1,5 g d'un liquide jaunâtre qui, étudié par CPV, colonne de cyanosilicone XF 1150, à 79°, se révèle être un mélange des composés 5-1d (3 %), 6-2d (1,5 %), 6-1d (3,5 %), 1d non transformé (73 %), 3-1d et 3-2d (19 %) ; Rdt molaire = 44 %.

L'examen des chromatogrammes (CPV) du mélange réactionnel après déshydratation des alcools 3 (mélange en solution dans du dioxanne

acidifié par l'acide chlorhydrique) donne, pour les produits de la réaction, la composition suivante : diénone 5-1d (4 %), diénone 6-2d (14 %), un produit non identifié (13 %) apparu en cours de déshydratation et diénone 6-1d (69 %). On en déduit les pourcentages approximatifs des attaques sur les carbones 2 (84 %) et 6 (16 %) de l'ion mésomère 2d.

VI - ACTION DU METHYLLITHIUM SUR LA DIMETHYL-3,6 PYRONE-2 1d.

1) Solution étherée de méthyllithium (39).

2 g (0,29 mole) de lithium en fil sont introduits en petits morceaux de 10 mm environ dans un ballon contenant 80 cm³ d'éther anhydre et muni d'un agitateur magnétique, d'une boule à brome avec ajutage latéral, d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant à la sortie duquel on place un compte-bulles à mercure, afin de maintenir une légère surpression d'azote dans l'appareil. 1 cm³ d'iodure de méthyle est introduit dans le milieu par l'intermédiaire de la boule à brome et la réaction est initiée par chauffage au bain-marie. Une fois la réaction démarrée, 80 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés, puis 19 g (0,135 mole) d'iodure de méthyle en solution dans 60 cm³ d'éther anhydre, cette dernière opération étant réalisée goutte à goutte de manière à avoir un léger reflux de l'éther. Cette opération terminée, on chauffe à reflux pendant 1 h tout en maintenant l'agitation, puis le milieu est mis à refroidir. Le lithium non réagi surnage tandis que l'iodure de lithium formé se rassemble au fond du ballon. Avec précaution, on transvase à l'abri de l'air, la solution de méthyllithium obtenue dans une ampoule de coulée graduée, après avoir filtré la solution sur une grille fine métallique qui retient le lithium et l'iodure de lithium.

Dosage de la solution de méthyllithium : on prélève avec une seringue, dans l'ampoule de coulée graduée, 10 cm³ de la solution que l'on hydrolyse avec le minimum d'eau glacée et on dose ensuite l'hydroxyde formé avec une solution d'acide chlorhydrique titrée.

2) Condensations avec la pyrone 1d.

La solution de méthyllithium est employée le plus rapidement possible.

a) Addition normale (A.N.) de la pyrone 1d (1 mole) dans la solution de méthyllithium (3 moles).

A notre disposition : 0,0864 mole de méthyllithium (198 cm^3 d'une solution de méthyllithium 0,436 N ; Rdt = 64 %).

A 184 cm^3 (0,08 mole de CH_3Li) de la solution, on ajoute goutte à goutte sous bonne agitation 3 g (0,024 mole) de pyrone 1d en solution dans 80 cm^3 d'éther anhydre ; pendant l'opération l'appareil est parcouru par un courant d'azote sec et la température du milieu est maintenue à -5° . L'addition terminée, on agite 2 h vers 5° puis 2 h à température ambiante et 2 h encore à reflux de l'éther. La solution a une coloration jaune claire. On abandonne le milieu une nuit à température ambiante. L'hydrolyse est réalisée sur un mélange de 40 g de glace et de 10 g de thiosulfate de sodium. Après extraction à l'éther, lavage des phases étherées à l'eau, séchage et évaporation du solvant, on récupère 3,2 g d'un liquide jaune qui se révèle être par études IR et RMN le céto 3-1d ($\equiv$ 3-2c) ; Rdt = 85 %.

b) Addition renversée (A.R.) de la solution de méthyllithium (1 mole) dans la pyrone 1d (1 mole).

A notre disposition : 0,08 mole de méthyllithium (188 cm^3 d'une solution 0,425 N ; Rdt = 59 %).

A 3 g (0,024 mole) de pyrone 1d en solution dans 80 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute dans les mêmes conditions que précédemment 57 cm^3 (0,024 mole de CH_3Li) de la solution de méthyllithium dans l'éther.

Après traitement, on récupère 1g d'un liquide brun rouge qui, étudié par CPV, colonne de cyanosilicone XF 1150 à 79° , se révèle être un mélange des composés 6-2d (4 %), 6-1d (16 %) et 1d non transformé (80 %) ; Rdt molaire = 12 %.

QUATRIEME CHAPITRE

ETUDE THEORIQUE ^{*} DE LA REACTIVITE DES IONS MESOMERES 2 VIS A VIS DE L'IODURE DE METHYLMAGNESIUM

I-INTRODUCTION.

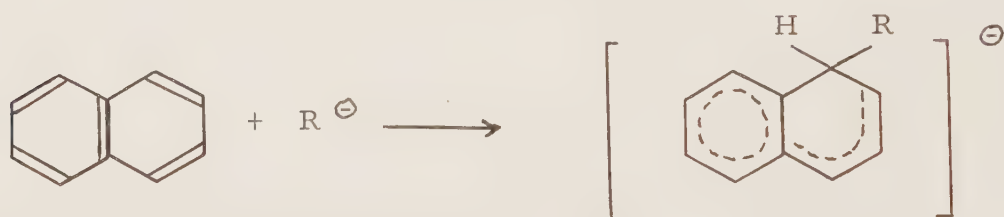
De nombreux essais d'application de la chimie quantique à l'étude de la réactivité chimique des molécules conjuguées ont été réalisés avec des degrés de réussite variables. Habituellement, dans les calculs de réactivité, on essaie d'établir des corrélations entre la réactivité et un indice particulier de la méthode des orbitales moléculaires.

* Ce travail a été réalisé avec la collaboration amicale de M.M. C. DECORET et J. ROYER. Qu'il me soit permis de leur exprimer ici mes remerciements pour l'aide et les précieux conseils qu'ils m'ont apportés tant au cours de son exécution que de sa mise en forme.

Les calculs ont été effectués sur un ordinateur IBM - 3600 du CNRS - Orsay -.

(indices de liaison π , indices de valence libre, densités de charge et coefficients des orbitales frontières). Mais cette méthode, dite méthode statique, car basée sur les propriétés de l'état fondamental de la molécule attaquée, ne tient pas compte de la nature du réactif et de l'état de transition et ne peut rendre compte des variations relatives de réactivité des différents sites d'attaque éventuels d'une molécule.

Une amélioration incontestable de cette méthode statique est obtenue en considérant l'état de transition, qui est étudié soit par le modèle de WHELAND (40), soit par le modèle plus réaliste d'EVANS (41) ; ceci constitue la méthode dynamique. WHELAND dans son modèle a proposé un état de transition dans lequel il y a une diminution du degré de délocalisation des électrons π par rapport à la molécule de départ. L'énergie perdue qui est égale à celle nécessaire pour localiser deux électrons sur le centre de la réaction, est appelée énergie de localisation. Ce modèle est illustré dans la figure suivante, dans le cas d'une substitution nucléophile :



EVANS a proposé une façon plus réaliste de concevoir l'état de transition en tenant compte de l'effet d'approche du réactif. Ce nouveau modèle est dit "à délocalisation" car il implique que celle-ci s'étend au réactif et qu'il n'y a pas de rupture de la conjugaison au niveau de l'atome attaqué comme dans le modèle précédent. Ce modèle est illustré dans la figure suivante, dans le cas de la réaction entre l'acroléine et le phényl-1 butadiène :



Plus récemment, BERTRAN et coll. (37) ont présenté un traitement théorique de l'état de transition qui englobe les deux modèles précédents. La théorie de BERTRAN et coll. a pour but de déterminer la probabilité d'attaque d'un sommet d'une molécule par un réactif, en calculant l'énergie de perturbation : Energie Π de l'état de transition ($E_{\Pi \text{ transition}}$) - Energie Π de la molécule ($E_{\Pi \text{ molécule}}$) qui se développe au niveau des orbitales des deux réactifs qui s'approchent ; dans leur modèle, ces auteurs déterminent les niveaux d'énergie dans l'état fondamental et dans l'état de transition par la méthode de HUCKEL, le réactif d'attaque R est considéré dans l'état de transition comme un hétéroatome auquel ils affectent une intégrale coulombienne α_r et une intégrale de liaison β_{cr} avec le carbone voisin C.

C'est ce modèle que nous avons utilisé pour justifier, au cours de la réaction de l'iodure de méthylmagnésium sur les pyrones-2 1, la présence de sites carbonés privilégiés, dans les ions mésomères 2, pour l'attaque du réactif nucléophile.

La réactivité est étudiée empiriquement par les organiciens grâce à la notion d'acides et de bases "durs" et "mous" de PEARSON (42). Ce concept HSAB, issu directement des informations données par l'expérience est un état de fait qui ne doit pas être envisagé ni comme une théorie, ni comme une hypothèse, il s'exprime : la combinaison d'un acide et d'une base durs ou d'un acide et d'une base mous est plus stable et se fait plus rapidement que celle de deux entités de type différent.

Pour asseoir ce concept sur des bases plus concrètes, KLOPMAN (43) en faisant appel au calcul LCAO MO simple a explicité les interactions entre acides et bases durs et mous en étudiant l'état de transition à l'aide de la méthode de perturbation.

Quand deux réactifs R et S s'approchent l'un de l'autre, il se produit une perturbation mutuelle de leurs orbitales moléculaires au niveau des atomes r et s, ce qui se traduit par une énergie de perturbation ΔE ; cette énergie est produite par deux effets :

- les effets de voisinage qui se traduisent par la formation d'une paire d'ions sans transfert de charge, ces effets impliquent une énergie de désolvatation $\Delta \text{Sol v.}$

- les effets de transfert électronique qui sont produits par l'interaction directe entre les orbitales moléculaires des deux réactifs, ces effets conduisent à une liaison de covalence et diminuent le caractère ionique des réactifs. Le calcul fait conduit à l'expression suivante :

$$\Delta E = q_r q_s \frac{r_{rs}}{\epsilon} - \Delta \text{Solv.} - \sum_m \sum_n \left[\frac{2 (C_r^m)^2 (C_s^n)^2 \beta_{rs}^2}{E_m^* - E_n^*} \right]$$

où q_r et q_s : charges totales initiales des atomes r et s .

r_{rs} : terme de répulsion coulombien dont la valeur dépend de la distance entre les atomes r et s qui vont se lier.

ϵ : constante diélectrique du solvant.

$\Delta \text{Solv.}$: énergie de desolvatation qui suit l'union de R et S .

$(C_r^m)^2, (C_s^n)^2$: densités électroniques des orbitales frontières des atomes qui se lient.

β_{rs} : intégrale de résonance qui caractérise la liaison partielle entre les deux réactifs dans l'état de transition.

E_m^* : énergie d'un électron dans l'orbitale la plus haute occupée ψ_m du donneur d'électrons.

E_n^* : énergie d'un électron dans l'orbitale libre la plus basse ψ_n^* de l'accepteur d'électrons.

Quand $|E_m^* - E_n^*|$ est grand, le dernier terme de ΔE est négligeable et on trouve numériquement que la perturbation est principalement due aux atomes r et s portant les charges totales les plus élevées. la réaction est dite alors contrôlée par effets de charge : à l'état de transition, il y a peu de transfert de charge entre les deux réactifs. ce type d'interaction de caractère ionique correspond à des partenaires durs peu polarisables et fortement solvates.

Si $|E_m^* - E_n^*|$ est voisin de zéro, c'est-à-dire quand les deux orbitales frontières sont presque dégénérées, leur interaction prédomine et le transfert d'électrons entre elles est important : c'est une réaction contrôlée par effets de frontière, entre partenaires mous, conduisant à une liaison covalente, et l'énergie de perturbation peut s'exprimer alors approximativement par :

$$\Delta E = 2 C_r^m C_s^n \beta$$

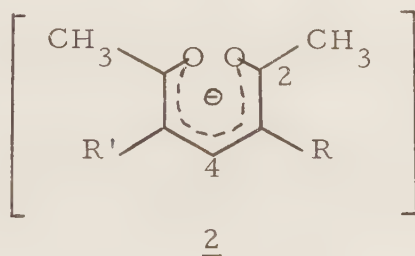
La réactivité d'un atome dans une molécule est ainsi déterminée soit par sa charge totale dans le cas d'espèces chimiques fortement polaires ou lorsque la perturbation conduisant à la formation d'une nouvelle liaison est faible, soit par la charge de l'orbitale frontière de l'atome pour des perturbations plus importantes lorsque les orbitales qui interagissent sont presque dégénérées ou lorsque le terme d'interaction coulombien ($q_r q_s \frac{r_{rs}}{\epsilon}$) est nul.

II - ETUDE THEORIQUE DE LA REACTIVITE DES IONS

MESOMERES 2.

Nous avons appliqué le modèle délocalisé de BERTRAN et coll. (37) à l'étude de trois réactions : additions de l'iodure de méthylmagnésium sur les diméthyl-5,6 phényl-3, diméthyl-5,6 et méthyl-6 phényl-3 pyrones-2 1b, 1c et 1f.

En méthode de HUCKEL, nous n'envisageons que les électrons π et, par suite, seules des positions identiquement substituées peuvent être comparées dans l'utilisation du modèle délocalisé ; ainsi, dans les anions 2b, 2c et 2f considérés, seules ^{les} positions 2 et 6 qui portent des groupes méthyles pourront être comparées, la position 4 qui n'est pas



b($R=C_6H_5, R'=CH_3$) ; c($R=H, R'=CH_3$) ;

f($R=C_6H_5, R'=H$)

substituée ne peut être étudiée de ce fait par le modèle délocalisé. La connaissance de la géométrie du substrat et l'application de cette géométrie au calcul CNDO pourrait permettre l'étude simultanée des positions 2, 4 et 6.

La probabilité d'attaque d'un site carboné sera d'autant plus marquée que la différence $E_{\pi\text{transition}} - E_{\pi\text{molécule}}$ sera plus grande pour le site considéré (44, 45). On peut ainsi calculer la sensibilité relative, à l'attaque du réactif nucléophile, des positions 2 et 6 des

ions mésomères en étudiant pour chaque intermédiaire 2 la différence :

$$(\text{Et}(6) - E_{\text{molécule}}) - (\text{Et}(2) - E_{\text{molécule}}) \text{ soit } (\text{Et}(6) - \text{Et}(2)).$$

Pour les calculs, l'intégrale de résonance β_{Cr} entre le réactif d'attaque R et l'atome de carbone du site réactionnel est prise égale à 0,4, et nous avons adopté les paramètres suivants :

$$\alpha_{\text{O}} = \alpha^{\circ} + 1,5\beta^{\circ}$$

$$\beta_{\text{CO}} = 0,9\beta^{\circ}$$

α° et β° sont les valeurs habituelles pour l'intégrale coulombienne relative à l'électron 2 pz d'un atome de carbone sp², et l'intégrale d'échange entre les orbitales atomiques Π de l'éthylène.

Les groupes méthyles sont traités selon le modèle hyperconjugué (46). Comme il n'est pas possible de fixer la valeur de l'intégrale coulombienne

$$\alpha_{\text{r}} = \alpha^{\circ} + h_{\text{r}}\beta^{\circ}$$

qu'il convient d'attribuer au réactif R, nous l'avons fait varier dans l'intervalle communément admis pour les agents nucléophiles :

$$\alpha^{\circ} - 2\beta^{\circ} \leq \alpha_{\text{r}} \leq \alpha^{\circ} + 2\beta^{\circ}$$

Nous avons représenté dans la figure 1 les courbes (Et(6)-Et(2)), pour les ions mésomères 2b, 2c et 2f, en fonction de la nature du réactif d'attaque représentée par h_{r} .

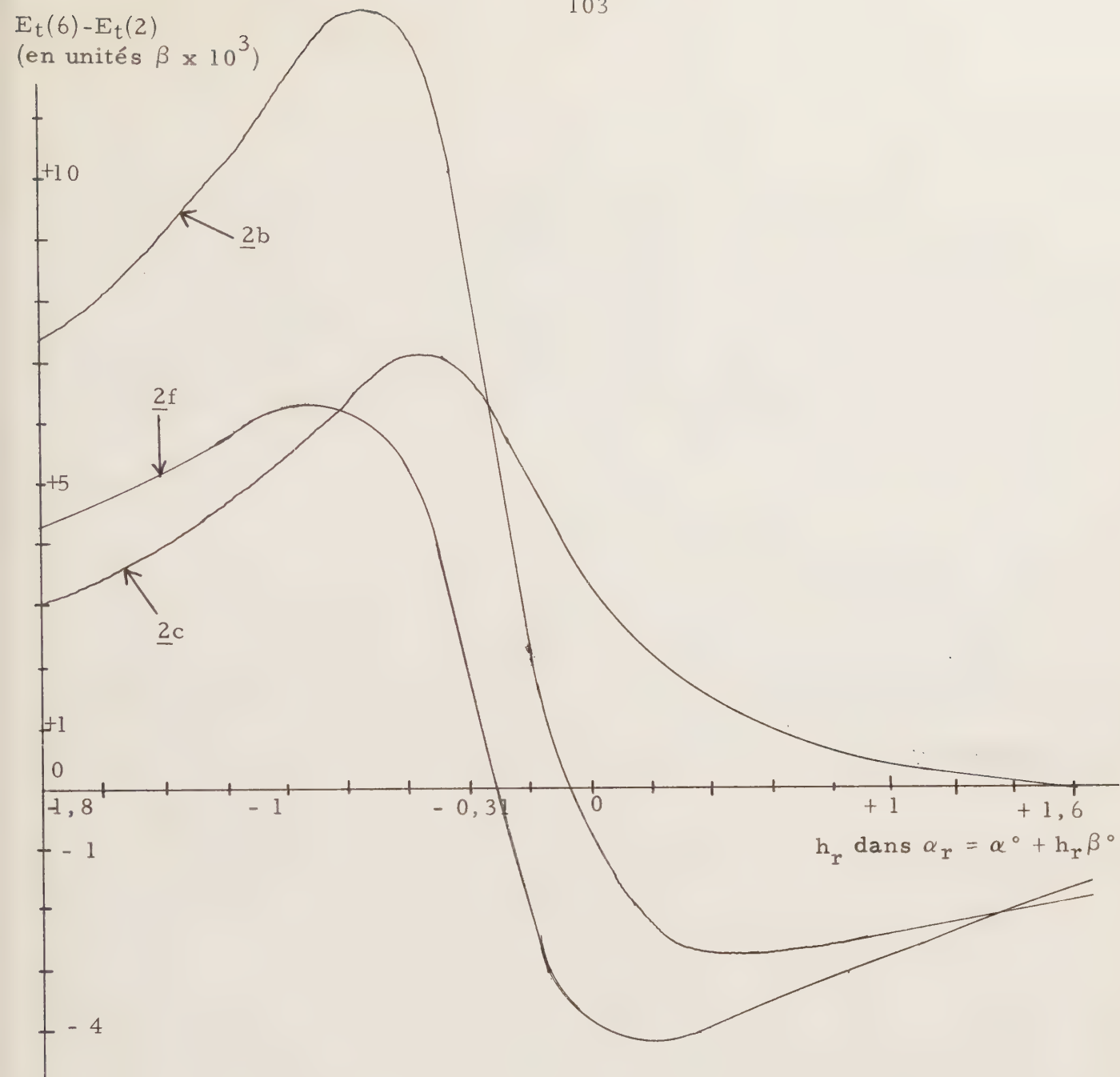


Figure 1 : Courbes donnant la variation des différences des énergies de perturbation pour l'attaque nucléophile des ions mésomères $\underline{2b}$, $\underline{2c}$ et $\underline{2f}$, en fonction de la nature du réactif d'attaque représentée par h_r dans $\alpha_r = \alpha^\circ + h_r \beta^\circ$.

Dans le cas de la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f, nous avons constaté (troisième chapitre) que les produits obtenus correspondent à une attaque équivalente du réactif de GRIGNARD sur les positions 2, 4 et 6 de l'ion mésomère 2f, aussi les énergies $Et(2)$, $Et(4)$ et $Et(6)$ des états de transition correspondant à ces trois cas d'attaque sont donc égales. La courbe $[Et(6) - Et(2)]$ relative à l'ion mésomère 2f coupe l'axe des abscisses à $-0,31$, ce qui permet d'attribuer à l'agent nucléophile (iodure de méthylmagnésium dans l'éther) une intégrale coulombienne :

$$\alpha_r = \alpha^\circ - 0,31 \beta^\circ$$

Pour cette valeur de l'intégrale coulombienne du réactif, on peut remarquer à l'examen des deux autres courbes $[Et(6) - Et(2)] = f(h_r)$, figure 1, que l'iodure de méthylmagnésium ne doit réagir qu'en 6 sur les ions mésomères 2b et 2c ($Et(6) > Et(2)$), ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux observés.

La valeur de l'intégrale coulombienne de l'atome d'oxygène ($\alpha^\circ + 1,5 \beta^\circ$) a été choisie en tenant compte du fait que sa structure électronique est intermédiaire entre celle d'un oxygène appartenant à une cétone ($\alpha^\circ + \beta^\circ$) et celle d'un oxygène appartenant à un énolate magnésien à caractère covalent ($\alpha^\circ + 1,7 \beta^\circ$).

Dans la figure 2, nous avons représenté les courbes $[Et(6) - Et(2)] = f(h_r)$ pour l'attaque de l'ion diméthyl-2, 6 phényl-3 énolate 2f lorsque le paramètre h_o dans $\alpha_o = \alpha^\circ + h_o \beta^\circ$ est pris successivement égal à $+1,4$ (courbe A), $+1,5$ (courbe B) et à $1,6$ (courbe C).

$E_t(6) - E_t(2)$
(en unités $\beta \times 10^3$)

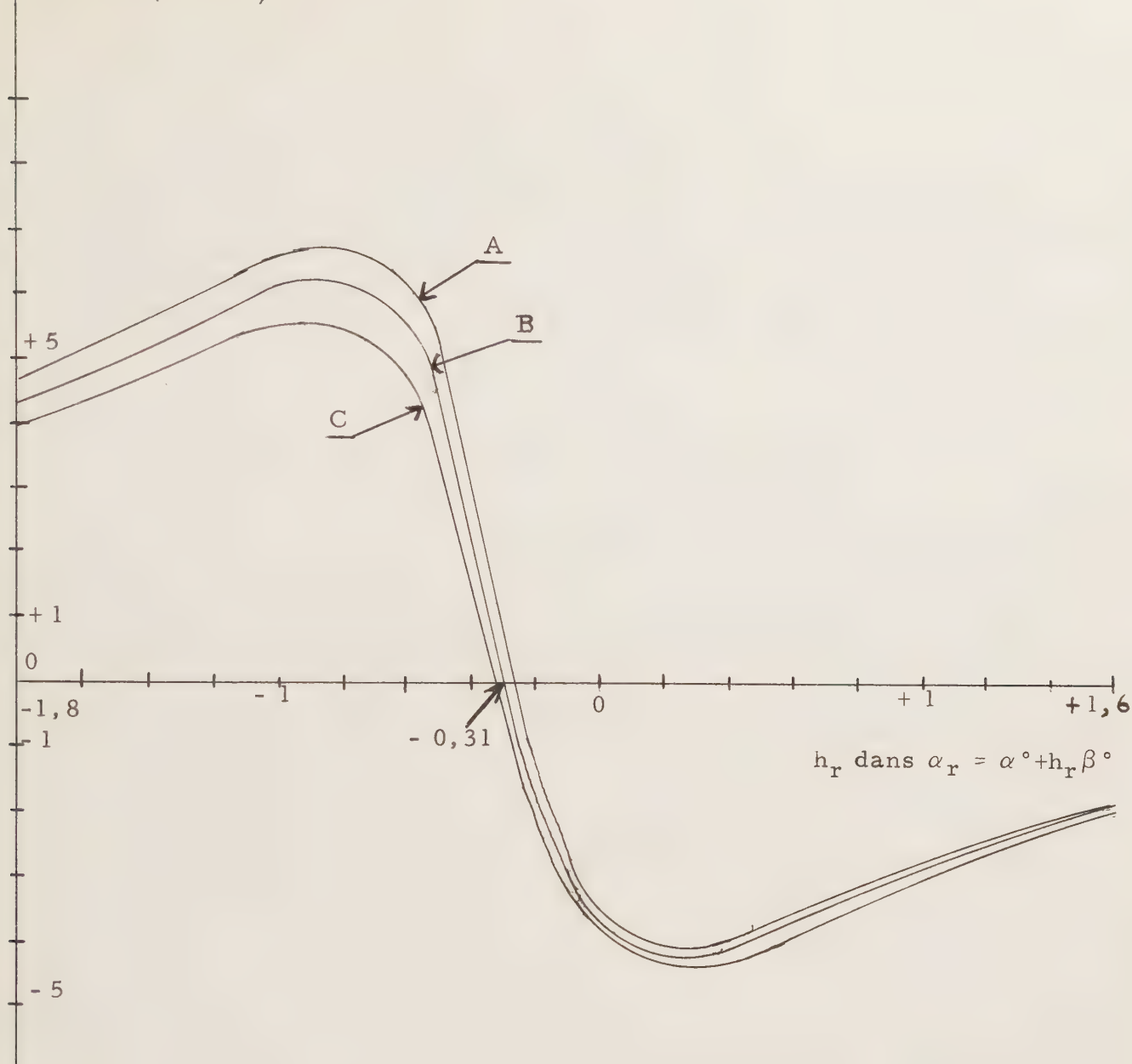


Figure 2 : Courbes donnant la variation des différences des énergies de perturbation pour l'attaque nucléophile de l'ion mésomère $\underline{2f}$ en fonction de la nature du réactif d'attaque représentée par h_r dans $\alpha_r = \alpha^0 + h_r \beta^0$; l'intégrale coulombienne de l'atome d'oxygène est prise égale à $\alpha^0 + 1,4 \beta^0$ (courbe A), à $\alpha^0 + 1,5 \beta^0$ (courbe B et figure 1) et à $\alpha^0 + 1,6 \beta^0$ (courbe C).

Nous pouvons voir que les modifications qui peuvent être apportées à la valeur de l'intégrale coulombienne de l'oxygène affectent peu l'allure générale de la courbe $[Et(6) - Et(2)] = f(h_r)$, et, en particulier le point où la courbe coupe l'axe des abscisses ne se déplace que très faiblement. En donnant une valeur plus faible (+ 1,4) au paramètre h_o , cela revient à attribuer à la liaison oxygène-magnésium un caractère ionique plus marqué.

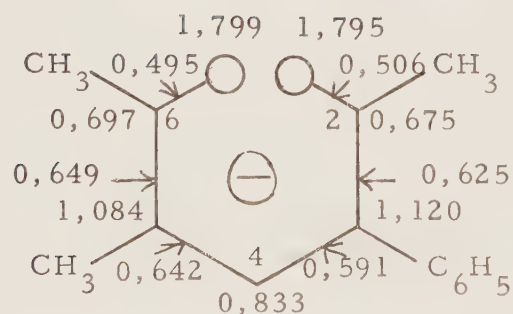
III - DIAGRAMMES MOLECULAIRES DES IONS

MESOMERES 2b, 2c et 2f.

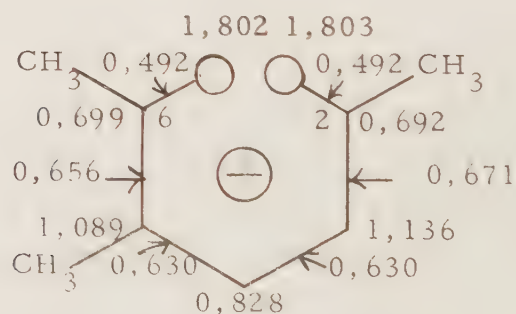
Nous allons présenter comme complément à cette étude les diagrammes moléculaires des ions mésomères 2b, 2c et 2f (tableau XV) qui, à la lumière des travaux de KLOPMAN (43), vont nous apporter également des informations sur l'aptitude des carbones 2 et 6 de ces ions à additionner le réactif nucléophile.

TABLEAU XV

Charges totales et indices de liaison



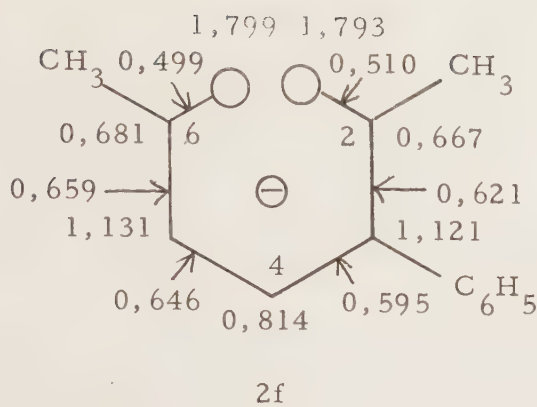
2b



2c

Energie π totale : 37,591

29,267



Energie π totale : 32,034

L'ion mésomère 2b comporte vingt électrons, dix neuf orbitales moléculaires dont dix doublement occupées ; la plus basse orbitale vide du substrat ou orbitale frontière est la onzième orbitale (la première orbitale étant doublement occupée et de plus faible énergie).

L'ion mésomère 2c comporte quatorze électrons, treize orbitales moléculaires dont sept doublement occupées, l'orbitale frontière est la huitième.

Pour l'ion mésomère 2f, l'orbitale frontière est la dixième (dix-huit électrons et dix-sept orbitales moléculaires).

TABLEAU XVI

Enolate	Charge totale		Coefficient Cs des orbitales frontières		Niveaux d'énergie des orbitales frontières : mi dans $E_i = \alpha^\circ + mi\beta^\circ$ en unités β
	en 2	en 6	en 2	en 6	
Phényl-3 triméthyl-2, 5, 6 énoate <u>2b</u>	0,675 (+0,325)	0,697 (+0,303)	0,491	0,523	- 0,355 (11è)
triméthyl-2, 5, 6 énoate <u>2c</u>	0,692 (+0,308)	0,699 (+0,301)	0,508	0,518	- 0,357 (8è)
diméthyl-2, 6, phényl-3 énoate <u>2f</u>	0,667 (+0,333)	0,681 (+0,319)	0,495	0,517	- 0,354 (10è)

On constate dans le domaine d'approximation de la méthode, que les énergies de la plus haute orbitale moléculaire occupée du nucléophile ($\alpha^\circ - 0,31 \beta^\circ$; voir second paragraphe) et de la plus basse orbitale vide du substrat électrophile ($\alpha^\circ - 0,355 \beta^\circ$) pour 2b, ($\alpha^\circ - 0,357 \beta^\circ$) pour 2c et ($\alpha^\circ - 0,354 \beta^\circ$) pour 2f sont voisines.

Dans le cadre de la théorie de perturbation de KLOPMAN, nous sommes dans le cas où la réaction est contrôlée par effets de frontière et non par effets de charge, et correspond à une interaction entre partenaires mous. La réactivité est essentiellement déterminée alors par la densité électronique des orbitales frontières des atomes qui vont se lier, l'énergie de perturbation s'exprimant approximativement par l'équation du premier ordre : $\Delta E = 2 C_r^m C_s^n \beta$.

La sensibilité relative des positions 2 et 6 des ions mésomères à l'attaque du réactif nucléophile sera donnée par la comparaison des valeurs des coefficients C_s des orbitales frontières des carbones 2 et 6, les autres paramètres C_r et β demeurant inchangés pour ces deux sites d'attaque. A l'examen du tableau XVI on remarque que les coefficients C_s ont des valeurs plus fortes en 6 qu'en 2 et l'on peut prévoir que l'iodure de méthylmagnésium dans l'éther réagira préférentiellement sur le carbone 6 des anions 2b, 2c et 2f où la perturbation créée par l'approche du réactif est la plus grande.

Le sens d'évolution de la réaction que permet de prévoir ainsi l'approximation de KLOPMAN est donc en accord avec l'expérience. Avec l'ion mésomère 2f, la participation du carbone 2 à la réaction, en proportion sensiblement équivalente, laisse supposer, dans ce cas, qu'à côté du contrôle de la réaction par les charges frontières, le contrôle par les charges totales des atomes qui se lient intervient en partie dans le choix des sites carbonés attaqués. Si la réaction était totalement contrôlée par les charges, la position 2 des ions mésomères 2b (+ 0,325), 2c (+ 0,308) et 2f (+ 0,333) serait attaquée de préférence à la position 6 moins positive, 2b (+ 0,303), 2c (+ 0,301) et 2f (+ 0,319).

Dans le troisième chapitre, au sujet de l'attaque de l'iodure de méthylmagnésium dans l'HMPT sur les carbones 2 (23 %) et 6 (77 %) de l'ion triméthyl-2, 5, 6 énoate 2c (étudié sous forme d'ion triméthyl-2, 3, 6 énoate 2d), nous avons donné, du phénomène, une interprétation basée sur l'encombrement relatif des sites d'attaque solvatés; dans le cadre de ce chapitre, on pourra faire intervenir la nature de l'état de transition.

Dans la réaction étudiée, une modification apportée à la différence entre l'énergie d'un électron dans l'orbitale la plus haute occupée du nucléophile et l'énergie d'un électron dans la plus basse orbitale;

libre de l'accepteur d'électrons pourra entraîner une variation de réactivité des sites réactionnels du substrat électrophile du fait de l'alternative-contrôle par les charges totales ou contrôle par les charges frontières-liée à la valeur de cette différence. Cette modification peut être apportée soit en changeant la nature du réactif électrophile (rôle des substituants) ou du réactif nucléophile, soit en changeant la nature du milieu réactionnel (rôle du solvant).

Ainsi, le passage de l'éther à l'HMPT, solvant très polaire, va favoriser l'établissement d'un état de transition à caractère ionique plus marqué ; la liaison formée dans cet état de transition entre les centres réactionnels devient moins forte et l'importance du contrôle de la réaction par les charges frontières seules va diminuer au profit des charges totales, c'est ce que reflète l'attaque de l'iodure de méthylmagnésium sur le carbone 2 de l'ion mésomère 2c dans ce cas. En termes du concept HSAB, cela revient à durcir les réactifs et tout se passe comme si on se déplaçait vers la partie droite des courbes précédentes (valeurs de h_r supérieures à - 0,31).

Si cette interprétation est correcte, on devrait observer par action de l'iodure de méthylmagnésium sur la méthyl-6 phényl-3 pyrone-2 1f, en utilisant l'HMPT comme solvant, une addition préférentielle du réactif de GRIGNARD sur le carbone 2 de l'ion mésomère correspondant $[Et(6) < Et(2)]$, figures 1 et 2.

C O N C L U S I O N

Les pyrones-2 de départ ont été synthétisées par deshydrogénation des dihydro-3,4 pyrones-2 correspondantes, d'accès généralement aisé ; les meilleurs résultats sont obtenus par deshydrogénation sur charbon palladié (l'efficacité de la méthode dépend des substituants de la dihydropyrone) ou sur soufre (méthode générale mais purification moins aisée de la pyrone formée).

Parmi les réactions étudiées, l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la triméthyl-3,5,6 pyrone-2 et sur la diméthyl-5,6 phényl-3 pyrone-2 a conduit à l'isolement simultané de 2H-pyrannes et de diénones isomères parmi les produits de la réaction. Ce résultat observé pour la première fois dans ce type de réaction permet de ne plus limiter, a priori, cette voie de synthèse aux seuls 2H-pyrannes nécessairement substitués en position 4. La nature cyclique ou linéaire des produits formés est fonction de leur différence de stabilité ; la déstabilisation des diénones correspondant aux 2H-pyrannes non substitués en 4 obtenus a été examinée.

D'autre part, nous avons complété les études faites jusqu'ici sur l'orientation de l'attaque de la seconde molécule de réactif de GRIGNARD sur l'ion mésomère en fonction de la nature et de la position des substituants portés par cet intermédiaire ; l'intervention des seuls facteurs stériques pour expliquer le choix du ou des sites carbonés attaqués par le magnésien est très insuffisante.

L'orientation préférentielle de l'attaque du réactif de GRIGNARD sur les positions 2 ou 6 des ions mésomères peut s'interpréter, dans le cadre de la théorie des orbitales moléculaires, par une étude de l'état de transition à l'aide du modèle délocalisé de BERTRAN et coll. Ce modèle, d'une grande utilité pour une approche de la compréhension des phénomènes chimiques, permet pour un nucléophile donné de déterminer la réactivité d'un site en fonction des divers substituants qu'il est possible de greffer sur le substrat ; il permet également, lorsqu'il y a compétition entre plusieurs sites réactionnels, de rendre compte de l'influence de la nature du réactif nucléophile sur l'orientation de la réaction.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R. GOMPPER et O. CHRISTMANN,
Ber., 1961, 94, 1784.
- 2 - P. ROUILLER, D. GAGNAIRE et J. DREUX,
Bull. Soc. chim., 1966, p. 689.
- 3 - J.P. SCHIRMANN et J. DREUX,
Bull. Soc. chim., 1967, p. 3896.
- 4 - J.P. MONTILLIER et J. DREUX,
C.A. Acad. Sc. Paris, 1967, 264, p. 891.
- 5 - J.P. MONTILLIER et J. DREUX,
Bull. Soc. chim., 1969, p. 3638.
- 6 - J.P. MONTILLIER et J. DREUX,
Bull. Soc. chim., 1970, p. 1956.
- 7 - A. DUPERRIER et J. DREUX,
Tetrahedron Letters, 1970, p. 3127.
- 8 - N.P. SHUSHERINA, R. Ya. LEVINA, Z.S. SIDENKO et M. Yu. LUR'E,
Zh. obshch. Khim., 1959, 29, 403.
- 9 - N.P. SHUSHERINA, E.A. LUK'YANETS et R. Ya. LEVINA,
Zh. obshch. Khim., 1964, 34, 20.
- 10 - N.D. ZELINSKY,
Ber., 1911, 44B, 3121; 1923, 56B, 787; 1924, 57B, 150 ;
1929, 62B, 2589 ; 1931, 64B, 101 .
- 11 - E. SPÄTH et F. GALINOVSKY,
Ber., 1937, 70B, 235.
- 12 - E.C. HORNING et D.B. REISNER,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 1514.
- 13 - A.K. DASGUPTA, R.M. CHATTERJE, K.R. DAS et B. GREEN,
J. chem. Soc., 1969, c, p. 29.
- 14 - L. RUZICKA,
Helv. chem. Acta, 1921, 4, 505 ; 1922, 5, 345.
- 15 - N.D. DMITRIEVA, A.G. SHIL'NIKOVA, N.P. SHUSHERINA et
R. Ya. LEVINA ,
Zh. obshch. Khim., 1964 , 34, 2835.

- 16- R. LONGERAY et J. DREUX,
a) C.R. Acad.Sc.Paris, 1961, 252 , 754
et R. LONGERAY, Thèse Lyon, 1963, p.78;
b) Travaux non publiés.
- 17- N.P. SHUSHERINA, R. Ya. LEVINA et M. Yu. LUR'E,
Zh.obshch. Khim., 1954, 24, 1439.
- 18- M. DUCLOUX,
Thèse Lyon, 1965, p.10.
- 19- K. Yu. NOVITSKII, Yu.K. YUR'EV et V.N. ZHINGAREVA,
Zh.obshch. Khim., 1962, 32 , 3303.
- 20- E.G. MEEK, J.H. TURNBULL et W. WILSON,
J. chem.Soc., 1953, p.811.
- 21- F. GUIGUES,
Thèse Lyon, 1966, p.42.
- 22- N.F. ALBERTSON,
J.amer.chem.Soc., 1950, 72 , 2594.
- 23- J. ROYER,
Thèse Lyon, 1969, p.18.
- 24- M. KARPLUS,
J.Chem.phys., 1950, 30, 6.
- 25- M. CHAVANNE et J. DREUX, à paraître.
- 26- E.A. BRAUDE, E.R.H. JONES, H.P. KOCH, R.W. RICHARDSON,
F. SONDHEIMER et J.B. TOOGOOD ,
J.chem.Soc., 1949, p.1890.
- 27- Y. ARMAND et P. ARNAUD,
Ann.Chim., 1964, p. 439-460.
- 28- L. JORIS, P. VON RAGUE SCHLEYER et E. ŌSAWA,
Tetrahedron, 1968, 24 , 4759.
- 29- W. DAVIDSON et G. BATES,
J. chem.Soc., 1953, p.2607.
- 30- G. MARTIN,
Ann.Chim., 1959, p.541-94.
- 31- K. SESTANJ,
Croat.chem.Acta., 1962, 34, 211-17 .
- 32- H.O. HOUSE et V. KRAMAR,
J.Org.Chem., 1963, 28, 3362.

- 33- H. O. HOUSE et B. M. TROST,
J. org. Chem., 1965, 30, 1341.
- 34- L. R. MORGAN Jr.,
J. org. Chem., 1962, 27, 343.
- 35- R. B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER et
W. M. McLAMORE,
J. amer. chem., Soc., 1952, 74, 4223.
- 36- C. DUBOC,
Bull. Soc. chim., 1970, p. 1768.
- 37- J. BERTRAN, O. CHALVET, R. DAUDEL, T. F. W. Mc. KILLOP et
G. H. SCHMID,
Tetrahedron, 1970, 26, 339.
- 38- J. et J. F. FAUVARQUE,
Bull. Soc. chim., 1969, p. 160.
- 39- C. TEGNER,
Acta. chem. scan., 1952, 6, 786.
- 40- G. W. WHELAND,
J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 900.
- 41- M. G. EVANS ,
Trans. Faraday. Soc., 1939, 35, 824.
- 42- R. G. PEARSON,
J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3533.
- 43- G. KLOPMAN,
J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 223 et références citées.
- 44- O. CHALVET, R. DAUDEL et T. W. Mc. KILLOP,
Tetrahedron, 1970, 26, 349.
- 45- O. CHALVET, R. ROYER et P. DEMERSEMAN,
Bull. Soc. chim., 1970, p. 1483.
- 46- A. STREITWEISER Jr.,
Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, Wiley,
New-York, 1962, p. 135.
- 47- A. F. KLUGE et C. P. LILLYA,
J. Org. Chem., 1971, 36, 1977.

Vu

Les Membres du Jury :

J. DREUX

P. LAFONT

R. LONGERAY

Vu et approuvé

Le Directeur de l'UER
de Chimie-Biochimie,

Melle GAUTHERON

Vu et accordé le permis d'imprimer

LYON, le 15 septembre 1971

Le Président de l'Université
Claude Bernard,

J. BOIDIN

